

UNIVERSITÉ DE PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER BICHAT

Année 1972

No 11

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

François BAGNÈS

Né le 23 Mars 1940, à Niort (79)
Ancien Interne de la Région Sanitaire Poitou-Charente

présentée et soutenue publiquement le

TRAITEMENT DES INFECTIONS A PROTEUS
ET PSEUDOMONAS AERUGINOSA PAR LES PERFUSIONS
D'OXYTETRACYCLINE-POLYMYXINE B

Président de Thèse : Monsieur Roger LESOBRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6^e

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547103_0035

UNIVERSITÉ DE PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER BICHAT

Année 1972

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

François BAGNÈS

Né le 23 Mars 1940, à Niort (79)

Ancien Interne de la Région Sanitaire Poitou-Charente

présentée et soutenue publiquement le

TRAITEMENT DES INFECTIONS A PROTEUS ET PSEUDOMONAS AERUGINOSA PAR LES PERFUSIONS D'OXYTETRACYCLINE-POLYMYXINE B

Président de Thèse : Monsieur Roger LESOBRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6°

1972



A ma femme

Qui m'a soutenu dans ce travail
Avec toute ma tendresse

A ma petite Véronique

Avec toute mon affection

A mes parents

Avec aussi mes remerciements pour leurs
sacrifices

A mes oncle et tante

A mes beaux-parents

A ma famille

A mes amis

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur R. LESOBRE

Médecin de l'Hôpital Beaujon

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a aidé dans ce travail et
nous fait l'honneur de nous juger
aujourd'hui

Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde reconnaissance

Au Docteur J. LORIOT

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et fut tout au long de son élaboration à la fois un conseiller et au
ami

Aux Médecins Chefs de Service de
l'Hôpital St-Charles de Rochefort-sur-Mer

et plus particulièrement

aux Docteurs J.C. VIALARD

et M. HOURADOU

Desquels nous fûmes l'interne, qui
nous ont fait profiter de leur
savoir et nous ont toujours
accueilli avec bienveillance

ainsi que Madame le Docteur L. PUIFFOULLOUX

Dont l'aimable compétence nous fut
souvent très utile

A nos Maîtres

de la Faculté de Médecine de Paris

TRAITEMENT DES INFECTIONS A PROTEUS
ET PSEUDOMONAS AERUGINOSA PAR LES PERFUSIONS
D'OXYTETRACYCLINE-POLYMYXINE B

- : -

I N T R O D U C T I O N

I INFECTION A PROTEUS ET PSEUDOMONAS AERUGINOSA

- A) Etude des Germes
- B) Terrain
- C) Expression Clinique

II PRINCIPALES THERAPEUTIQUES OPPOSEES A CES INFECTIONS

- A) Principales associations proposées
- B) Etude in vitro de ces associations
- C) Etude in vivo de l'association
OXYTETRACYCLINE-POLYMYXINE
 - 1 - Infections locales (Peau, Gynécologie,
O.R.L.)
 - 2 - Infections générales et leur traitement
par perfusion
 - D. MAKRIGIANNIS (Fribourg)
 - VILLEDIEU, ALPERINE, ABBATUCCI (Caen)

III EXPOSE DES OBSERVATIONS PERSONNELLES

- A) Indications
- B) Modalités du traitement : Technique thérapeutique, doses, durée
- C) Limites d'application
- D) Critères d'efficacité reconnus
- E) Surveillance du traitement

F) Histoire de la maladie

G) Résultats, Commentaires

IV RESULTATS ET COMMENTAIRES

- Tableaux et analyse des résultats
- Problème des résistances
- Accidents. Incidents. Toxicité rénale

V RESUME

VI CONCLUSIONS

VII BIBLIOGRAPHIE

MOTIFS DE L'ETUDE

La gravité des affections à *Protéus* et *Pseudomonas Aeruginosa*, et, peut-être plus encore les très grandes difficultés que l'on a pu éprouver pour juguler la propagation de ces germes, ne sont plus à démontrer ; il suffit de rappeler qu'il a parfois été nécessaire de fermer et d'évacuer momentanément des services hospitaliers entiers pour désinfection à la suite de véritables épidémies du bacille du "pus bleu".

Si de telles calamités sont devenues rares, il n'en reste pas moins que, malgré une gamme d'antibiotiques toujours croissante, ces infections gardent un caractère rebelle, car ces germes sont sensibles à peu d'antibiotiques. Leur virulence nécessite des traitements de longue durée et à des doses thérapeutiques importantes. Leur propagation enfin par l'eau, les selles, la peau, l'air, les solutions aqueuses antiseptiques même, en font de redoutables germes hospitaliers. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de consacrer cette thèse à l'étude d'une thérapeutique récente, destinée à combattre de telles infections ; elle consiste en : l'association de POLYMYXINE B en perfusion à l'OXYTETRACYCLINE intra-veineuse.

Cette étude sera essentiellement réalisée par un certain nombre d'observations personnelles, dont les résultats seront comparés à l'analyse de ceux obtenus récemment par des thérapeutes utilisant la même technique. Mais nous allons auparavant examiner les germes eux-mêmes, le terrain sur lequel ces infections se propagent ainsi que l'expression clinique de leur manifestation et les principaux agents thérapeutiques destinés à combattre ces bacilles.

I

A - ETUDE DES GERMES

P R O T E U S

C L A S S I F I C A T I O N

Les Proteus ou plutôt les Proteae, sont des bacilles gram négatifs, mobiles, pèritriches, de la famille des Entérobactéries.

En ce qui concerne la classification, à l'encontre de KAUFFMANN et RAUSS qui décrivent 4 germes :

- Protéus
- Morganelia
- Rettgerella
- et Providencia

La plupart des auteurs reconnaissent avec EDWARDS et EWING un germe de Protéus unique avec trois espèces :

✕ PROTEUS HAUSERI

avec les variétés vulgaris
 et
 mirabilis

✕ PROTEUS MORGANII

✕ PROTEUS RETTGERI

et un genre Providencia (ou Protéus inconstans)
groupant deux espèces - alcalifiens
 - stuartti

M O R P H O L O G I E

Les Protéus sont des bacilles Gram négatifs en forme de bâtonnets arrondis aux extrémités de 2 μ de long sur $\frac{1}{2}$ μ de large en moyenne. Ils se présentent parfois sous la forme d'éléments minces et allongés, voire même filamenteux dans des cultures jeunes. Ils sont le plus souvent isolés.

Ces germes sont dépourvus de capsule, de spores, et entourés de nombreux cils péritriches, longs et touffus (excepté les formes dites O).

Il existe également des formes L, qui sont des colonies de bactéries dépourvues de leur paroi. TULASNE a décrit ces sphéropastes : formes globuleuses induites par la Pénicilline et qui retrouvent leur aspect bacillaire en l'absence de l'antibiotique.

S T R U C T U R E A N T I G E N I Q U E

La structure antigénique des Protéus est très complexe. WEIL et FELIX ont, les premiers en 1917, montré que ces bactéries pouvaient se présenter sous deux aspects :

- une forme mobile comprenant les antigènes somatiques O et flagellaires H
- et une forme immobile, ne comprenant que les antigènes O.

En fait les variétés sont extrêmes, ainsi :

PERCH, pour la seule espèce Protéus Hauseri, caractérise 49 groupes d'antigènes O et 19 d'antigènes H ;

EDWARDS et EWING en trouvent 62 O, 30 H et 156 sérotypes pour Providencia.

Il convient de souligner une propriété antigénique particulière, également décrite par WEIL et FELIX dès 1916 :

des Protéus isolés des urines d'un malade atteint de typhus exanthématique, étaient agglutinés à des taux très élevés par le sérum des typhiques.

L'agglutination de ce Protéus nommé OX 19 par ces auteurs est due à un facteur antigénique commun avec Rickettsia Pro-wazeki.

Cette particularité est toujours utilisée pour diagnostiquer le typhus épidémique : c'est la "Réaction de Weil et Félix".

H A B I T A T

Les Protéus, bactéries très largement répandues dans la nature (eaux souillées, les fumiers, les sols), constituent des agents importants de putréfaction des déchets animaux. Ils sont, en petit nombre, des hôtes normaux du tube digestif de l'homme et des animaux, bien qu'on ne les retrouve qu'en faible proportion dans les selles normales et principalement représentés par *Protéus mirabilis*.

Chez l'homme, on les retrouve encore à l'état Saprophyte, sur les téguments, les muqueuses des voies respiratoires supérieures, des voies digestives et génitales.

P O U V O I R P A T H O G E N E N A T U R E L

Leur pouvoir pathogène naturel se manifeste dès qu'ils prennent une importance quantitative ; ainsi, l'ingestion de produits alimentaires fortement contaminés par *Protéus* hauseri peut déterminer un syndrome toxique. De même on a pu constater des diarrhées mortelles chez les poussins et les oiseaux, provoqués par *Protéus Rettgeri*.

P O U V O I R P A T H O G E N E E X P E R I M E N T A L

Leur pouvoir pathogène expérimental est difficile à préciser ; il est fonction de la virulence des souches d'une part, de leur endotoxine d'autre part.

Le lapin est l'espèce la plus sensible : des injections intra-veineuses de *Protéus Vulgaris* déterminent rapidement chez lui une septicémie mortelle avec lésions rénales.

Pour PHILIPS, la souris est également très sensible à ces infections. WOOD et WHITE ont étudié ce pouvoir pathogène dans la glomérulonéphrite expérimentale de la souris puis BRANDE et SHAPIRO dans la pyélonéphrite du rat.

Selon BRANDE, c'est l'uréase du *Protéus* qui est néphrotoxique et qui contribue à la pathogénie de la pyélonéphrite

par deux actions principales :

- en favorisant l'infection intra-cellulaire de l'épithélium tubulaire,
- en créant une alcalinité rénale responsable d'une nécrose du même épithélium et une précipitation lithiasique de phosphate ammoniaco-magnésien.

I S O L E M E N T

Les Protéus sont trouvés dans les coprocultures ou les cytotactériologies des urines, effectuées pour la recherche des Entérobactéries.

Les milieux de cultures KRISTENSEN et SS inhibent l'envahissement caractéristique de Protéus Hauseri mais non la croissance des Protéus qui forment des colonies arrondies et incolores (lactose-négatif), sauf les colonies de Protéus Hauseri qui ont un centre noir (H_2S - positif) sur le milieu SS.

La présence de ces protéus sur ces milieux sélectifs est d'ailleurs souvent une gêne pour la recherche des colonies de Salmonella et de Shigella.

La colonie soupçonnée d'être un Protéus est prélevée et émulsionnée dans 4 gouttes de milieu Urée-indole ; la suspension est placée dans un bain-marie à 37° centigrades : les colonies uréases (positives) sont certainement des Protéus, mais les Providencia sont uréases (négatives). Dans les deux éventualités, l'identification complète des deux colonies est nécessaire pour affirmer le diagnostic de Protéus ou de Providencia.

Sur les milieux non sélectifs : DRIGALSKI par exemple, les isoléments sont gênés par l'envahissement de Protéus Hauseri; pour le limiter, on utilise le procédé à l'alcool. Sur le milieu éosine-bleu de méthylène, l'étalement des cultures de protéus ne se produit pas.

DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

a) PROPRIETES COMMUNES

Les *Protéus* et *Providencia* sont des entérobactéries mobiles qui ne fermentent pas le lactose à 1 % sont B Galactosidase (négatif), L.D.C. (négatif), K C N (positif).

Ce groupe est caractérisé par trois propriétés communes essentielles :

1) Toutes les espèces du groupe présentent le phénomène caractéristique de l'"étalement" ou "envahissement" sur milieux gélosés humides : dissémination sur toute la surface de la gélose à partir du point d'inoculation, et ce, par vagues successives et concentriques. Il faut rechercher cette propriété dans un milieu modérément gélifié :

1 % d'agar du Japon en fibres
ou 0,5 % d'agar en poudre.

Dans ces conditions, l'étalement se produit à 20° centigrades pour toutes les espèces et, de plus, à 37° centigrades pour *Protéus Hauseri*.

2) Tous les *protéus* possèdent une uréase très active, mise en évidence dans le milieu urée-indole, après culture pendant 24 heures. En revanche, toutes les souches de *Providencia* sont dépourvues d'uréase. (Quelques très rares souches de *protéus* peuvent être uréase (négative) au moment de leur isolement).

3) Toutes les souches *Protéus-Providencia* possèdent une phénylalanine-désaminase (P A D positif), et une tryptophane désaminase (T D A positif), facilement mises en évidence respectivement par les techniques de :

BEN HAMIDA et LE MINON

Dans un tube de Kahn, on met 4 gouttes d'une solution aqueuse à 0,5 % de L-phénylalanine et 4 gouttes d'eau physiologique. On y met en suspension une anse de culture de 18 heures sur gélose ; on agite 10 minutes à température ambiante sur un agitateur de Kahn, on ajoute une goutte d'une solution au 1/3 dans l'eau distillée du Perchlorure de fer officinal. L'apparition immédiate d'une couleur verte intense signale la présence, dans les bactéries, de P A D. (La coloration verte est fugace et passe rapidement au brun noir).

THIBAUT et LE MINON

Avec une suspension épaisse de la culture réalisée comme ci-dessus, on met 4 gouttes de milieu urée-indole, on agite 10 minutes. Si la bactérie est uréase (positive) et que le milieu est devenu alcalin et rouge violacé, on ajoute 1 goutte d'une dilution au 1/20 d'acide chlorhydrique concentré pour faire virer le milieu au jaune, puis 1 goutte d'une solution au 1/3 dans l'eau distillée de Perchlorure de fer officinal. L'apparition immédiate d'une couleur brun-rouge signale, dans les bactéries, la présence d'une T D A.

b) DIAGNOSTIC DE *PROTEUS HAUSERI*

Il représente l'espèce type du genre *Protéus*.

Il est caractérisé par un étalement très marqué de toutes ses cultures sur gélose, à 20° comme à 37° centigrades. Ce germe apporte une gêne très importante pour les isolements lorsqu'il envahit la surface de la gélose d'un film continu. Il faut y penser devant toute culture d'odeur nauséabonde et rechercher en lumière oblique le reflet brillant nacré caractéristique de son film.

MORPHOLOGIE

Protéus Hauseri est, parmi les *Protéus*, le germe qui présente le polymorphisme le plus étendu, c'est d'ailleurs lui, par ce caractère, qui a valu au germe son nom par analogie avec les métamorphoses du dieu Protée : on peut, en effet, trouver

dans les cultures de 24 heures, à côté de l'ensemble des bâtonnets de 2 à 3 μ sur 0,4 à 0,6 μ , des éléments de même largeur mais pouvant atteindre jusqu'à 20 μ de long. Ces formes effilées disparaissent pratiquement lorsque la culture arrive à 48 heures. Ce germe est également gram négatif non sporulé, non capsulé. Il est péritriche, très mobile avec ses cils flexueux et fort nombreux. On peut également observer des formes dites souches O (dépourvues de l'antigène flagellaire H) immobiles car aciliées et n'envahissant pas les milieux de culture.

CARACTERES CULTURAUX

A l'inverse des autres protéus, il se cultive aussi bien à 37°C, qu'à 20°C. La culture présente une odeur nauséabonde caractéristique ; elle a tendance à alcaliniser le milieu, Le bouillon nutritif est uniformément troublé et recouvert d'un voile grisâtre. Sur la gélose, des petites colonies mettent cinq à six heures à apparaître et donnent naissance au fameux film, brillant et nacré, caractéristique.

Sur les milieux qui inhibent cet envahissement (soit une gélose dure à 20°/‰ d'agar, ou en incorporant du chbral au 1/500, de l'alcool au 1/20, de l'azothydrate de sodium au 1/5000, comme le pratique MORIKAWA, ou des substances tensio-actives comme DOLL, ou des sulfamides comme HOLMAN) et avec les souches immobiles, les colonies se présentent sous forme arrondie, bombée, avec une surface granitée et transparente que limite un bord régulier ou polygonal.

CARACTERES BIOCHIMIQUES

Protéus Hauseri fermente le glucose avec une faible production de gaz ; il fermente également le saccharose. Ne fermente ni le Mannitol ni le Lactose. Il liquéfie rapidement la Gélatine et produit beaucoup d'hydrogène sulfuré.

Si l'on veut différencier les deux variétés Hauseri, vulgaris et mirabilis, il suffira de savoir que :

- Protéus Hauseri vulgaris est moins fréquent qu'il est maltose positif et indole positif

- alors que *Protéus Hauseri mirabilis*, qui est le plus fréquent, est maltose (négatif) et indole (négatif).

c) DIAGNOSTIC DE *PROTEUS MORGANII*, *PROTEUS RETTGERI*
ET *PROVIDENCIA*

PROPRIETES COMMUNES

La morphologie de ces germes est identique à celle de *Protéus Hauseri* avec un polymorphisme moins accentué. La mobilité des cellules au moment de l'isolement est également beaucoup moindre : de nombreuses souches paraissent immobiles et aciliées; il faut stimuler leur mobilité par des passages répétés en gélose molle.

Protéus Morganii et *Rettgeri* sont péritriches, à cils nombreux et courts.

Providencia est péritriche, avec cils longs mais rares.

Ces germes se cultivent entre 10 et 40° centigrades ; cependant quelques souches sont psychrophiles et se cultivent à 4°C et très mal à 37°C.

Les cultures ne dégagent pas une odeur aussi nauséabonde que *Protéus Hauseri*.

La culture est homogène et sans voile sur bouillon nutritif.

Sur gélose, les colonies sont arrondies et en forme S ou R. On recherche l'étalement sur un bouillon gélosé à 0,5 %, humide et incubé à 20° centigrades ; l'envahissement n'est pas total, la culture est irrégulière et se développe en étoile à partir du point d'inoculation.

Ces germes présentent enfin TROIS caractères biochimiques communs très importants :

- une production constante d'Indole (à rechercher après 18 - 24 heures)

- une absence de pouvoir protéolytique (la gélatine n'est pas liquéfiée);
- une absence de production d'hydrogène sulfuré dans les milieux au fer ou au plomb.

Le tableau de BUTTIAUX résume les caractères biochimiques de ces différents Protéus.

	PROTEUS HAUSERI		Protéus Morganii	Protéus Rettgeri	Provi- dencia
	Protéus Vulgaris	Protéus mirabilis			
MOBILITE	+++	+++	+ lent	+ lent	+ lent
ETALEMENT	+ à 37°C	+ à 37°C	+ à 20°C	+ à 20°C	+ à 20°C
P A D	+	+	+	+	+
UREASE	+	+	+	+	-
LACTOSE	-	-	-	-	-
GLUCOSE	+ gaz	+ gaz	+ gaz	+ sans gaz ou 1 bulle	+ 1 bulle de gaz
MANNITOL	-	-	-	+	+ ou -
SACCHAROSE	+	+ lent	-	+ lent	+ lent
MALTOSE	+	-	-	-	- ou + lent
INDOLE	+	-	+	+	+
CITRATE (SIMMONS)	+ ou -	+	-	+	+
K ₂ S (KLI- GLER ou T S I)	+	+	-	-	-
K C N test	+	+	+	+	+
GELATINE	+	+	-	- ou +	- ou +

P S E U D O M O N A S A E R U G I N O S A

C L A S S I F I C A T I O N

De la famille des Pseudomonaceae, découverts en 1882 par GESSARD, les Pseudomonas sont des bactéries gram négatives mobiles par une ciliature polaire, non sporulées, divisées en un grand nombre d'espèces. En fait, le genre Pseudomonas ne comprend que TROIS espèces pathogènes pour l'homme et les animaux :

- Pseudomonas Aeruginosa qui nous intéresse plus spécialement, encore appelé bacille pyocyannique, bacille du pus bleu ;
- Pseudomonas Mallei, agent de la morve ;
- et Pseudomonas pseudo-mallei ou bacille de Whitmore, responsable de la Mélioïdose.

Ces deux dernières affections étant fréquentes en Orient mais exceptionnelles en France.

Encore faudra-t-il décrire, lors du diagnostic différentiel, les espèces : Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas putida et Pseudomonas stutzeri, fréquemment rencontrées chez l'homme ou dans les produits naturels mais qui n'ont aucun pouvoir pathogène chez l'homme ou l'animal.

M O R P H O L O G I E

Le bacille pyocyannique est un bâtonnet fin, gram négatif, de 1 à 3 μ de long sur 0,5 μ de large ; il est rectiligne, parfois légèrement incurvé ; il est rendu très mobile grâce à un cil, le plus souvent unique (monotriche). Il n'est ni sporulé, ni capsulé bien que dans certaines cultures la présence d'une substance muqueuse péribacillaire réalise un aspect de pseudo-capsule. Dans les vieilles cultures, il prend des formes

filamenteuses et irrégulièrement colorées, en courtes chaînettes.

S T R U C T U R E A N T I G E N I Q U E

Le bacille pyocyanique possède un antigène somatique protido-glucido-lipidique, à propos duquel CHARRIN et ROGER découvrirent, dès 1898, le phénomène de l'agglutination. Ce dernier est toujours utilisé sur lame avec des sérums de lapins immunisés par des suspensions bactériennes, chauffées 2 heures 30 à 100° centigrades et formolées, pour caractériser les groupes antigéniques. On en décrit treize actuellement, avec trois sous-groupes pour les groupes 2 et 5. En France les groupes antigéniques 0, les plus fréquents sont : 01 05 06.

Le titre des anticorps chez les malades est, malheureusement, trop faible pour que l'on puisse pratiquer une séro-agglutination.

H A B I T A T

Contrairement à de nombreuses espèces de *Pseudomonas*, le bacille pyocyanique est plus rarement retrouvé dans le sol, les eaux usées, l'air ; il est surtout l'hôte de la peau au niveau des sécrétions glandulaires ou des muqueuses (tube digestif, vagin).

Le pyocyanique est le plus souvent saprophyte mais devient virulent chez l'individu affaibli par une maladie générale, une intervention chirurgicale ou un traumatisme.

Ce germe est particulièrement fréquent en milieu hospitalier où la transmission se fait par les urines, les matières, également par les téguments du personnel des services ainsi que par certaines manoeuvres médicales ou chirurgicales :

- perfusions, sondages, cathétérismes, endoscopie ...

Ces infections sont alors le plus souvent d'une évolution chronique rebelle à la plupart des agents thérapeutiques.

POUVOIR PATHOGENE NATUREL

L'infection à *Pseudomonas Aeruginosa* survient, le plus souvent, sur un organisme débilité, ou de moindre résistance comme les nourrissons, à titre de complication ou de surinfection : surinfections fréquentes de plaies, d'ulcères, de brûlures mais également suppurations profondes : cystite, otite, fonte purulente de l'oeil, pleurésie, méningite et même septicémie avec métastases purulentes à distance.

POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL

Il est très variable d'une souche à l'autre et semble sans rapport avec le pouvoir pathogène naturel de ladite souche.

Le *Pseudomonas Aeruginosa* est un germe essentiellement pyogène, pathogène uniquement à haute dose.

L'inoculation par voie veineuse, ou péritonéale, chez le lapin, le cobaye ou la souris, détermine, dans les 12 à 48 heures suivantes, une septicémie responsable de phénomènes toxiques souvent mortels : amaigrissement, diarrhée, température. Il peut également se développer des abcès viscéraux secondaires : abcès du rein, abcès du poumon avec pleurésie, qui sont mortels en une à trois semaines, ainsi que des paralysies du train postérieur.

La voie sous-cutanée détermine une escarre, et la voie buccale une entérite ulcéreuse.

I S O L E M E N T

On peut isoler facilement le *Pseudomonas Aeruginosa* à 30 ou 37° sur les milieux nutritifs ordinaires. Les colonies sont le plus souvent régulièrement arrondies et de surface lisse (type S), parfois limitées par une bordure plate et déchiquetée avec une zone centrale légèrement bombée (type S R). Avec certaines souches, on peut, dès l'isolement, voir apparaître une pigmentation verte dans la gélose au-dessous et autour des colonies.

Les meilleurs milieux d'isolement, lorsqu'on se trouve en

présence de populations bactériennes mixtes, sont les milieux DRIGALSKI et surtout le milieu S S, comme pour la plupart des Proteae.

Sur ces milieux, le *Pseudomonas Aeruginosa* donne des colonies claires qui sont lactose (négatif), urée (négatif)(en milieu Urée-Indole), assez proches de l'aspect des entérobactéries ; mais l'absence de fermentation du glucose en milieux peptonés indique rapidement qu'il s'agit de souches oxydatives. La réaction positive d'oxydase sur ces colonies élimine alors définitivement les entérobactéries.

Il arrive fréquemment qu'une souche de pyocyanique soit souillée par un protéus envahissant ; on obtient alors la souche de pyocyanique en faisant l'isolement sur milieu S S ou sur une gélose minérale synthétique glucosée, comme nous l'avons vu lors de l'étude des protéus.

DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

- CARACTERES GENERAUX

Pseudomonas Aeruginosa se cultive facilement sur les milieux usuels de 5 à 42°C et entre un pH de 6 à 8 ; il dégage une odeur aromatique spéciale qui a été comparée à celle du jasmin ... et qui est due à la production de triméthylamine. Il élabore deux pigments hydro-solubles qui diffusent dans les milieux, en les colorant en vert, surtout vers la surface.

En bouillon nutritif, se produit un trouble abondant avec un voile peu épais mais adhérent au tube. On note également une tendance à l'alcalinisation et à la production de N H_3 .

Sur gélose inclinée : on observe des colonies de type S, R, ou encore de type intermédiaire S R. Quelques souches peuvent donner des colonies muqueuses dites de type M.

Aux colonies de taille normale, c'est-à-dire variant de 2 à 4 millimètres de diamètre, sont fréquemment juxtaposées de petites colonies de 0,5 à 1 millimètre. Au bout de 24 à 48 heures, les colonies présentent des zones lytiques avec reflet métallique irisé caractéristique.

En gélose molle, *Pseudomonas Aeruginosa* cultive surtout en surface en diffusant, en dégradé ou en disque, au-dessous de la surface.

- RECHERCHE DES PIGMENTS

Les pigments caractéristiques du pyocyanique n'apparaissent pas toujours dans les milieux ordinaires; de toute façon jamais en tubes hermétiquement clos. De plus, certaines souches étant peu, ou pas, pigmentées à l'isolement, il importe donc de rechercher systématiquement cette pigmentation. Les milieux

d'épreuve les plus satisfaisants sont :

- Le milieu à la pomme de terre glycérinée : il s'agit de fragments de pomme de terre immergée une heure dans de l'eau distillée additionnée de 4 % de Glycérine, puis introduit dans des tubes de ROUX, dont la partie inférieure est remplie, à moitié également, d'eau glycérinée à 4 %.

- Le milieu A de KING, WARD et RANEY : il est constitué de :

Bacto-peptone	20 g
Agar purifié	15 g
Glycérol	10 g
$K_2 SO_4$ (anhydre).....	10 g
Mg Cl_2 (").....	1,4 g
Eau distillée q s p	1 000 ml

On ajuste le pH à 7 avec de la potasse.

- Le milieu B de KING, WARD et RANEY :

Protéose-peptone n°3....	20 g
Agar purifié	15 g
Glycérol	10 g
$K_2 H PO_4$ (anhydre).....	1,5 g
Mg $SO_4 7 H_2 O$	1,5 g
Eau distillée q s p	1 000 ml
pH identique au milieu A.	

On ensemence ces milieux en strie centrale avec une anse de culture en bouillon puis on les place, non fermés, à 30°C pendant 48 heures, ensuite à la température de la pièce.

La culture sur pomme de terre est caractéristique : en strie épaisse, lisse colorée en jaune ou rose, La pigmentation verte apparaît en 24 à 48 heures à la surface du liquide glycériné et sur la base du demi cylindre de pomme de terre.

La gélose du milieu A de KING se colore en bleu, celle du milieu B en jaune vert fluorescent.

Parfois apparaissent, pour ces deux milieux, des couleurs intermédiaires.

La teinte bleue est due à la pyocyanine, pigment caractéristique de l'espèce. Elle est, à la fois, soluble dans l'eau et le chloroforme.

Ainsi, si l'on verse 2 ml de Chloroforme dans un bouillon ou une gélose pigmentés, la phase chloroformique se colore en bleu sous l'action de la pyocyanine. Sous l'action d'acides forts, on obtient un virage au rouge.

La teinte jaune-vert fluorescente est due, quant à elle, à la pyoverdine : il s'agit d'un pigment existant dans plusieurs espèces de *Pseudomonas* ; il est soluble dans l'eau mais non dans le chloroforme. Un milieu acide (en dessous de pH 3) rend le pigment incolore et inhibe la fluorescence.

On observe parfois des pigments brun noirs ou rougeâtres qui sont, pour certains, des formes d'oxydation de la pyoverdine.

La variété la plus courante de *Pseudomonas Aeruginosa* élabore les deux pigments : Pyocyanine et Pyoverdine. Cependant certaines souches, surtout celles isolées chez des malades traités depuis longtemps par certains antibiotiques (Chloramphénicol, Erythromycine) ne produisent plus de pyocyanine et sont même parfois totalement apigmentées. On doit toutefois les considérer comme d'authentiques *Pseudomonas Aeruginosa*.

- CARACTERES BIOCHIMIQUES

Le pyocyanique est un aérobie strict ; en gélose-gélatine avec nitrate, il cultive sur toute la hauteur, avec production de gaz : des nitrates ont été réduits en azote gazeux. En bouillon-nitrate, on constate l'action d'une nitrate-réductase, une réaction cytochrome oxydase positive et catalase positive.

En ce qui concerne le métabolisme glucidique, il est typiquement oxydatif : il n'y a pas d'acidification dans les milieux peptonés ordinaires. En milieu macération-gélose on obtient les réactions suivantes :

- glucose	positive
- galactose	positive
- dl arabinose	positive
- d "	positive (en 1 à 4 jours)
- xylose	positive
- saccharose	négative
- lactose	négative

Le pouvoir protéolytique est le plus souvent important : lait peptonisé et alcalinisé ; la gélatine, le sérum coagulé et l'ovalbumine coagulée sont liquéfiés.

Réactions Indole-négative- ; N H_3 -positive- ;
 $\text{H}_2 \text{ S}$ -négative- ; L D C - négative -.

DIAGNOSTIC POSITIF DU GENRE PSEUDOMONAS

Ce sont, comme nous l'avons vu, des bacilles gram négatif assez fins, droits ou légèrement incurvés, mobiles par une ciliature polaire. Ils sont aérobies stricts et présentent un métabolisme oxydatif des glucides.

On les distinguera facilement des *Vibrio* et des *Aeromonas* : aérobies, anaérobies facultatifs, métabolisme fermentatif des glucides ; et des *Entérobactériaceae* : aérobies anaérobies facultatives, oxydase (négative) présentant également un métabolisme fermentatif des glucides.

Le diagnostic le plus difficile est celui d'un *pseudomonas* inactif sur les glucides et non pigmenté. Il n'y a alors que très peu de différence avec d'autres bactéries gram négatives mobiles, oxydase (positive) inactives sur les glucides. Le diagnostic repose alors sur les critères morphologiques.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES ESPECES DE PSEUDOMONAS

La majorité des espèces de *Pseudomonas* cultive à 37°C, mais mal ; aussi l'étude d'une souche inconnue se fait-elle à 30°C.

- Pseudomonas Aeruginosa

- c'est un monotriche qui cultive jusqu'à 42°C ; il est nitrate réductase positive (en produisant de l'azote le plus souvent). En gélose-gélatine, avec nitrate, il cultive sur toute la hauteur avec production de gaz. Il liquéfie rapidement la gélatine, alcalinise le lait qui devient peptonisé. Il est d-arabinose positif, et enfin produit pyocyanine et pyoverdine.

- Pseudomonas fluorescens

- il est lophotriche : ne cultive pas à 42°C, et souvent pas à 37° ; il est nitrate réductase négatif. Il liquéfie la gélatine ; le lait est alcalinisé et peptonisé. Il est d-arabinose négatif, n'est pas pathogène, expérimentalement donne une réaction positive ; sur gélose ou jaune d'oeuf, produit de la pyoverdine mais jamais de pyocyanine.

- Pseudomonas Putida

- identique à *Pseudomonas fluorescens* mais n'est pas protéolytique et donne une réaction négative sur gélose ou jaune d'oeuf.

- Pseudomonas Stutzeri

- lophotriche également, il cultive à 42°C. Il est nitrate-réductase positif, non protéolytique, d-arabinose (négatif). Il n'a pas de pouvoir pathogène expérimentalement. Il ne produit aucun pigment. Il se dissocie en colonies lisses et en colonies sèches, plissées, avec cloisons verticales.

- Pseudomonas Pseudomallei ou bacille de WHITMORE

- Ce bacille, qui sévit surtout dans les pays d'Extrême-Orient, et principalement dans les zones tropicales où on le rencontre dans l'eau et la boue, se transmet à l'homme par les piqûres d'insectes, l'eau ou les aliments contaminés. Il détermine la Melioidose, qui se présente sous trois formes :

- . une forme suraiguë pseudocholérique mortelle en quelques jours ;

- une forme aiguë septicopyohémique, avec abcès viscéraux, principalement pulmonaires,
- enfin une forme chronique, responsable d'abcès périphériques : sous-cutanés, osseux et également pulmonaires, pouvant évoluer sur des mois ou des années.

Pour isoler le bacille de WHITMORE, on peut pratiquer des hémocultures, à condition de les répéter plusieurs fois par jour et pendant plusieurs jours car elles restent souvent négatives. Dans le pus, le bacille est peu abondant ; on l'isole sur gélose ordinaire, milieu DRIGALSKI, et surtout milieu LEVINE. Il ne cultive pas en milieu S S.

Dans le pus, *Pseudomonas Pseudomallei* est un bâtonnet gram négatif, assez fin, parfois plus épais que *Pseudomonas Aeruginosa*. Il est peu mobile et inclus dans une masse muqueuse extra-cellulaire.

Dans les cultures, les bacilles sont très mobiles par 1 à 4 cils polaires, isolés ou groupés en petits amas, qui présentent fréquemment une "pseudocapsule" muqueuse.

En ce qui concerne ses caractères cultureux, il cultive sur les milieux ordinaires entre 20 et 42°C, avec un optimum vers 30 - 37° et à un pH de 7,5, en dégageant une discrète odeur aromatique.

En bouillon nutritif, il provoque un trouble uniforme avec apparition d'un voile épais, lisse ou plissé, qui adhère à la paroi.

Sur gélose, la culture revêt parfois un aspect muqueux avec de grandes colonies type M, visqueuses, ceci correspondant à une dégénérescence. Le plus souvent, au bout de 18 à 48 heures, on voit apparaître deux types de colonies, toutes deux de type S, arrondies, ayant 2 à 3 millimètres de diamètre, lisses et brillantes mais les unes opaques et blanchâtres, les autres transparentes et bleutées.

Cette dissociation est très évocatrice de *Pseudomonas Pseudomallei*, mais elle est fugace : en effet, après 48 à 72

heures, les colonies deviennent rugueuses, ternes, ridées, avec un reflet métallique. Ces colonies de type R contiennent des bacilles, capsulés ou non, agglutinés en petits amas. Ce bacille n'élabore pas de pigment, bien que les vieilles cultures se colorent parfois en jaune ou brun.

Chimiquement : aérobie strict, il peut cependant cultiver sur toute la gélose profonde en présence de nitrate. Il est nitrate réductase positif, cytochromeoxydase positif, catalase positif.

Pour l'oxydation des glucides en milieu macération-gélose, il est : glucose positif, galactose positif, xylose positif. En milieu peptoné : peu d'acidification des glucides.

Il provoque une protéolyse de la gélatine et du sérum coagulé. Le lait est peptonisé avec acidification modérée.

Il est indole négatif; N H_3 positif, $\text{H}_2 \text{ S}$ négatif, Lecithinase positif.

Le diagnostic immunologique est possible par hémagglutination faite avec un antigène O, extrait par l'acide trichloroacétique.

- Pseudomonas Mallei ou Malleomyces Mallei

Très controversé sur le plan classification, il nous semble avoir ici sa place pour les communautés antigéniques qu'il possède en commun avec le bacille de la Mélioïdose, La morve est une maladie des solipèdes qui atteint parfois d'autres animaux ou l'homme, mais dont on ne retrouve jamais le germe dans la nature. On distingue, pour le cheval comme pour l'homme, deux formes évolutives :

1. la morve aiguë avec : hyperthermie, éruption massive de pustules, évoluant vers la mort en une à trois semaines avec toxi-infection.

2. la morve chronique ou Farcin : abcès cutanés, muqueux, adénopathies, infections laryngo-trachéo-pulmonaires, évoluant sur plusieurs années.

Ce germe cultive bien sur les milieux nutritifs ordinaires, comme la gélose-glycérinée à 4 % et la pomme de terre mais pas sur les milieux à sels biliaires (type S S). Les meilleurs résultats sont obtenus avec des milieux à l'oeuf : Milieu DORSET et DORSET-LUBENAU.

Il s'agit d'un bacille en forme de bâtonnet grêle, d'aspect proche du pyocyanique, également gram négatif mais qui, à l'état frais comme en culture, est toujours immobile.

En culture, sur le milieu DORSET en particulier, les colonies sont de type S, rondes bombées, blanchâtres, muqueuses, devenant jaunes ou brunes en quelques jours.

En bouillon, on observe un trouble en 48 heures, puis un dépôt agglutiné, enfin une collerette visqueuse en surface.

Chimiquement, c'est un aérobie en gélose profonde. Il est nitrate-réductase positif, catalase positif, oxydase positif, attaque oxydativement les glucides, n'a pas de pouvoir protéolytique ni hémolytique.

B - T E R R A I N

Ces germes surviennent-ils de façon inopinée dans l'organisme ou au contraire dans un certain contexte morbide, autrement dit, peut-on parler pour ces infections de terrain ?

La notion de terrain, terme largement employé mais dont la nature subjective est difficilement cernable et que l'on pourrait essayer de définir comme l'ensemble des conditions caractérisant les possibilités de réaction de l'organisme dans la situation biologique et géographique où il se trouve vis-à-vis d'un agent pathogène, nous semble très importante dans cette étude. En effet, il est à remarquer que les infections à *Protéus* ou *Pseudomonas aeruginosa*, sont rarement primitives. Le plus souvent elles surviennent à titre de complication sur un terrain débilité par une pathologie antérieure.

La relation entre ces germes et l'organisme est complexe: en effet le *Protéus* est un hôte habituel du tube digestif de l'homme et des animaux, mais il y existe en petit nombre ; il y est alors à l'état saprophyte, de même que sur les muqueuses des voies respiratoires supérieures et génitales ainsi que sur les téguments. De même le pyocyanique, longtemps considéré comme un germe inoffensif, intervenant sur des plaies traumatiques par exemple, était même, lors de la Grande Guerre, un élément de bon pronostic : on considérait à la suite des études de EMMERICK et LOEWEN en 1898, qui avaient mis en évidence une pyocyanase, que celle-ci possédait un pouvoir bactéricide vis-à-vis d'une grande quantité de germes. Il est donc très difficile de situer le pouvoir pathogène de ces germes et il semble que ce dernier soit justement fonction du terrain : comment expliquer autrement que ces germes "anodins" deviennent soudain, non seulement hautement pathogènes, mais encore très tenaces et résistants à de nombreuses thérapeutiques. Plus, peut-être, qu'avec d'autres germes, une modification de l'équilibre biologique, donc on peut dire du terrain de l'organisme, permet à ces agents de déclencher leur virulence.

Dans quelles conditions apparaissent ces infections ?

En pathologie externe : nous retrouvons fréquemment ces germes sur des brûlures, des plaies traumatiques, lors d'infections urinaires consécutives à des manipulations instrumentales, sur un organe déjà touché par une autre maladie, en cancérologie ; dans la plaie chirurgicale de laryngectomisés.

En pathologie interne : après des maladies asthéniantes (hémopathies, néoplasies, maladies infectieuses sévères comme la typhoïde.

Cette constatation se retrouve également en physiologie puisque c'est souvent dans les plaies mal vascularisées, ou mortifiées, que l'on va trouver de nouveau ces germes.

La fréquence des diarrhées des nourrissons à *Pseudomonas Aeruginosa* semble apporter une contradiction à ce caractère d'affection survenant sur un organisme affaibli, modifié ; en fait cette contradiction n'est qu'apparente, le nourrisson, même parfaitement sain, étant un organisme immature n'ayant pas encore la plénitude de ses défenses naturelles.

Enfin, le fait peut être le plus marquant pour illustrer l'importance de la notion de terrain, est fourni par FORAWER et ses collaborateurs, qui ont pu montrer que 77 % des septicémies à pyocyanique qu'ils avaient découvertes, l'avaient été chez des malades recevant des antibiotiques à large spectre qui avaient induit une importante modification de leur équilibre biologique.

C - E X P R E S S I O N C L I N I Q U E

On ne peut prétendre que ces germes soient spécifiques de tel ou tel organe lorsqu'ils se manifestent chez l'homme car on peut les trouver partout. Cependant l'étude des différentes affections qu'ils créent fait apparaître un certain nombre de localisations préférentielles.

Ainsi les Protéus sont très souvent responsables d'infections de la sphère génito-urinaire, des voies aériennes inférieures, de l'oreille moyenne et du tube digestif où ils sont responsables de petites épidémies saisonnières ou de cas sporadiques de dysenterie, surtout en milieu hospitalier et chez l'enfant ; mais on pourrait encore citer les atteintes méningées, les septicémies ...

Le pseudomonas Aeruginosa, en ce qui le concerne, est plus éclectique. On le retrouve fréquemment dans les plaies, surtout les brûlures et ulcères de jambes, mais aussi dans les infections urinaires, pulmonaires, les surinfections auriculaires, les péritonites, péricardites, abcès (du foie, du poumon ou du rein), des méningites, des atteintes digestives, après interventions intestinales et thoraciques.

Les nouveau-nés, de par leur moindre résistance comme nous l'avons vu, présentent une répartition un peu particulière : on constate en effet un accroissement de la fréquence des affections graves, telles : Méningites, Septicémies, diarrhées.

Lors de notre étude, nous avons d'ailleurs également constaté une telle répartition des fréquences de ces localisations puisque les cas, de loin les plus nombreux, furent urinaires et pulmonaires.

I I

PRINCIPALES ASSOCIATIONS

PROPOSEES

.

A - PRINCIPALES THERAPEUTIQUES OPPOSEES A CES INFECTIONS

La longueur de la liste des agents thérapeutiques opposés à une affection est, en général, inversement proportionnelle à leur efficacité. Il en est ainsi pour les infections à Protéus et Pseudomonas Aeruginosa où la plupart des antibiotiques a été essayée :

- Les Beta-Lactamines parfois actives sur le Protéus
- La série du Chloramphénicol s'est montrée **inefficace**
- Les macrolides également
- Les Tétracyclines ont donné quelques succès
- Ce sont finalement les Oligosaccharides, avec la Streptomycine, Kanamycine, Gentamycine, et surtout les :
- Polypeptides avec COLISTINE, POLYMYXINE B, qui se sont montrées les plus actives (les Sulfamides n'ayant donné, eux non plus, aucun résultat).

Cependant ces succès étant trop ténus, certains auteurs ont essayé des associations d'antibiotiques, telles :

- POLYMYXINE B - CHLORAMPHENICOL
- STREPTOMYCINE - CHLORAMPHENICOL
- PENICILLINE - STREPTOMYCINE
- COLISTINE - PENICILLINE

etc ...

Nous avons, pour notre part, choisi de faire notre étude avec l'association OXYTETRACYCLINE-POLYMYXINE B, cette dernière s'étant révélée la plus efficace, in vitro et in vivo, comme nous allons essayer de le démontrer dans notre travail.

B - ETUDE IN VITRO DE CES ASSOCIATIONS

Dans une étude publiée au Journal d'Urologie, en mai 52, intitulée "Effets synergétiques de la Polymyxine B et la Terramycine sur les Bactéries rencontrées dans les infections du tractus urinaire", NETER E., KUNZ E.H., et MORGAN E.D., soulignent que "la Polymyxine" est l'un des plus puissants antibiotiques disponibles contre les bacilles gram négatifs, mais dont l'utilité clinique est limitée par sa toxicité et qu'il convient de l'employer pendant peu de temps et à des doses relativement faibles. Afin de déterminer in vitro si des doses "infra limitaires" de cet antibiotique peuvent être bactériostatiques ou bactéricides lorsqu'elles sont utilisées concurremment avec les mêmes doses d'un autre antibiotique, les études rapportées dans cette communication étaient entreprises.

Des solutions concentrées de Sulfate de Polymyxine B et d'Oxytétracycline étaient préparées et entreposées au réfrigérateur ; des dilutions appropriées étaient alors réalisées sur des bouillons de culture à base de tissu cérébral et cardiaque avant chaque expérience. Un certain nombre de souches de bacilles gram négatifs isolés de patients porteurs d'infections du tractus urinaire, étaient utilisées comme organismes test ; ils étaient ensemencés dans les milieux cités, 24 heures à 37°C. 0,05 ml d'une solution au 1/10 000 de chaque bouillon de culture était alors ensemencé dans 2 ml du milieu préalablement préparé, contenant différentes quantités de Polymyxine B ; de Terramycine ou de la combinaison des deux antibiotiques. Un bouillon sans antibiotique était utilisé comme référence. Tous les tubes étaient incubés à 37°C et le développement se produisant était noté régulièrement.

Les effets bactériostatiques et bactéricides de la Terramycine et de la Polymyxine, séparées et associées, sur 16 souches représentatives de bacilles gram négatifs responsables d'infections de l'appareil urinaire étaient déterminés. La quantité minimale de chaque antibiotique, Terramycine ou Polymyxine, respectivement nécessaire pour inhiber le développement des souches bactériennes étudiées, s'est trouvée être, avec l'associa-

tion des deux, une petite partie de la quantité de chaque antibiotique, lorsqu'il est utilisé séparément.

En outre, les sous-cultures étaient préparées à partir de bouillons contenant chacun Terramycine ou Polymyxine, ou les deux antibiotiques à des concentrations bactériostatiques. Des expériences répétées montraient que la mort des organismes survenait en présence de plus faibles concentrations des deux antibiotiques associés que lors de la présence de plus fortes concentrations de Polymyxine ou de Terramycine séparées.

Il résulte de ce travail que cette association peut être utilisée pour le traitement d'affections causées par ces germes, ne cédant pas aux thérapeutiques usuelles. La synergie de la combinaison permettant d'utiliser de plus petites doses de Polymyxine B et donc de diminuer le danger des effets secondaires induits par cet antibiotique.

Paul BUNN, Léonard CANARILLE et Winifred OSBORNE étudient, en 1953 "l'activité de certaines associations d'agents antimicrobiens sur *Pseudomonas Aeruginosa*" dans ANTIBIOTICS ANNUAL MEDICAL ENCYCLOPEDIA - NEW-YORK. Ils partent du fait que si le meilleur antibiotique pour combattre le *Pseudomonas Aeruginosa* est la Polymyxine B, ce dernier est, aux doses habituelles, néphrotoxique. C'est pourquoi ils entreprennent de démontrer que la Polymyxine associée à d'autres produits peut, à des doses moindres, inhiber la croissance des *Pseudomonas*.

Pour cette étude, 25 souches de *Pseudomonas Aeruginosa* isolées d'infections humaines, le plus souvent urinaires, ont été choisies. Leur sensibilité à 7 agents anti-microbiens :

- PENICILLINE G
- STREPTOMYCINE
- BACITRACINE
- POLYMYXINE B
- OXYTETRACYCLINE
- CHLORTETRACYCLINE
- CHLORAMPHENICOL

ont été déterminés et ont donné les résultats suivants :

SENSIBILITE IN VITRO DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA
A SEPT AGENTS ANTI-MICROBIENS

	Microgrammes par cc.	
PENICILLINE	99 %	1 000
STREPTOMYCINE	90 %	10
BACITRACINE	100 %	1 000
CHLORTETRACYCLINE	99 %	25
CHLORAMPHENICOL	99 %	50
POLYMYXINE B	75 %	5

Ils ont utilisé une modification de la technique de dilution du tube de TOMPSETT, réalisant trois concentrations de produit et diluant, successivement, chacune dans six tubes avec repiquage à des laps de temps différents. Ils considérèrent le point sensible comme la plus faible concentration présentant un développement visible dans le tube. Ils effectuèrent des courbes de croissance pour les antibiotiques seuls et pour les associations à partir des temps : 0 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h. De plus, pour chaque souche, ils utilisent ensuite les agents antimicrobiens à deux concentrations :

- celle établie pour le point sensible,
- et une égale au double de celle-ci.

Pour les associations, ils utilisent :

- a) la réunion de la concentration de chaque antibiotique, déterminée par le point sensible ;
- b) des concentrations doubles
- c) mais aussi des concentrations de la moitié.

Les courbes de croissance pour ces trois concentrations de produits étant ainsi réparties vis-à-vis du Pseudomonas Aeruginosa :

9 souches pour Polymyxine-Streptomycine
8 souches pour Polymyxine-Oxytétracycline
4 souches pour Polymyxine-Pénicilline
Les résultats suivants furent obtenus.

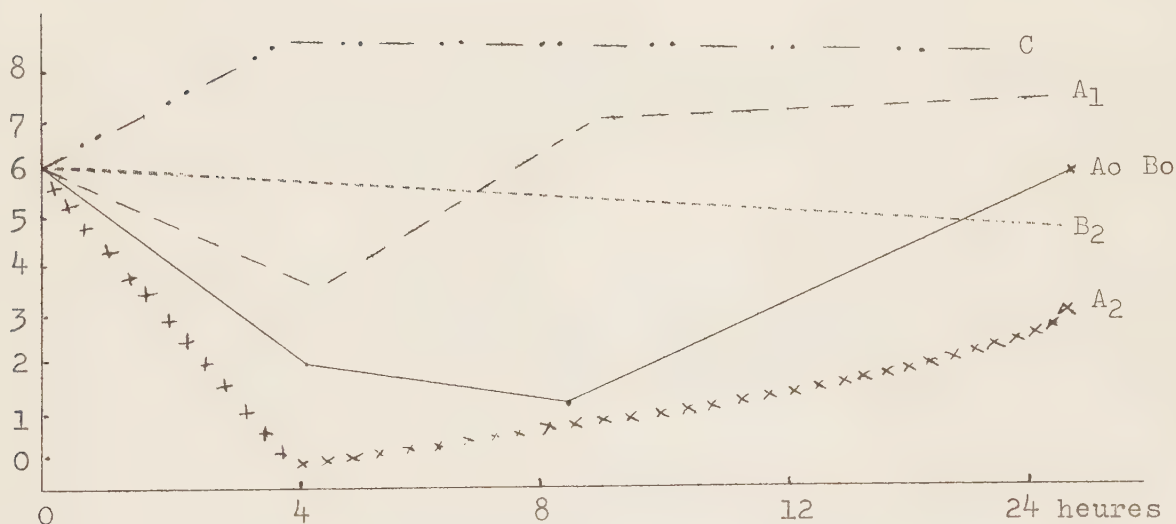
1) En ce qui concerne les points de sensibilité :

Les 25 souches de *Pseudomonas* furent résistantes à 50 $\mu\text{g/ml}$ de Pénicilline, Bacitracine, Chloramphénicol et Chlor-tétracycline. Deux souches furent sensibles à des concentrations inférieures à 25 $\mu\text{g/ml}$ de Streptomycine. Enfin, toutes les souches furent sensibles à moins de 5 $\mu\text{g/ml}$ de Polymyxine.

2) En ce qui concerne les courbes de croissance :

le résultat peut être figuré dans le tableau suivant

inhibitions croissances des germes



sensibilité des germes à

C = contrôle -.-.-

A1 = 6 $\mu\text{g/cc}$ Polymyxine B - - -

A2 = 12 $\mu\text{g/cc}$ Polymyxine B x x x x x

B2 = 50 $\mu\text{g/cc}$ Oxytétracycline

Ao Bo = { 3 $\mu\text{g/cc}$ Polymyxine B
 { 12,5 $\mu\text{g/cc}$ Oxytétracycline.

Ce tableau montre un retard de croissance à la 4^e et à la 8^e heure, avec l'association Oxytétracycline-Polymyxine B à des doses égales à la moitié de la concentration du point de sensibilité (tracé Ao Bo) beaucoup plus important qu'avec la Polymyxine B seule à une dose double (tracé A1) et presque aussi important que la Polymyxine B seule à dose quadruple (tracé A2).

Ce résultat démontrant l'action synergétique de ces deux Antibiotiques.

Les autres associations ayant donné des résultats très inférieurs, les auteurs concluent que l'association Oxytétracycline-Polymyxine B est beaucoup plus efficace que la Pénicilline ou la Streptomycine associées à la Polymyxine et que le synergisme permet d'employer la Polymyxine B à des doses non néphrotoxiques.

Une étude de l'Oxytétracycline combinée in vitro à la Polymyxine B, sur le *Pseudomonas Aeruginosa* est également effectuée en 56 par VACCA : son travail porte sur dix souches auxquelles il apporte des concentrations différentes et des intervalles d'incubation différents.

Dans huit cas sur dix, il constate, en association, une remarquable diminution de la concentration nécessaire pour inhiber la croissance des germes et il souligne qu'en aucun cas une augmentation de la dose active n'a été nécessaire. Il conclut donc évidemment à une synergie de cette association.

En 1957, WILLIAM E., CLAPPER et CARE SUN reprennent les expériences de BUNN, CANARILLE et OSBORNE en étudiant in vitro "des associations d'antibiotiques sur des souches résistantes de bactéries fréquemment trouvées dans les infections du tractus urinaire".

Ils étudient d'abord l'effet de synergie des antibiotiques considérés selon la méthode de ROMANSKY. Ces derniers sont :

- PENICILLINE
- DIHYDROSTREPTOMYCINE
- POLYMYXINE B
- CHLORAMPHENICOL

- OXYTETRACYCLINE
- TETRACYCLINE
- ERYTHROMYCINE
- NOVOBIOCINE

Pour être positive, la synergie doit être constatée à chacun des temps considérés.

Dans l'association qui nous intéresse, ils donnent une synergie dans deux souches sur quatre de *Protéus*,

trois sur cinq d'*Aerobacter Aerogenes*
six sur sept de *Pseudomonas Aeruginosa*.

Ils testent ensuite, selon la méthode de JAWETZ, 22 souches de *Pseudomonas Aeruginosa* et 16 d'*Aerobacter* dont les résultats peuvent être ainsi représentés :

	<u>Pseudomonas</u>	<u>Aerobacter</u>
- nombre de souches testées	22	16
- nombre de souches décimées par 5 µg/ml de Polymyxine	19	6
- nombre de souches décimées par 1 µg/ml de Polymyxine	9	3
- nombre de souches décimées par 1 µg/ml de Polymyxine + 2 µg/ml d'Oxytétracycline	14	2
- nombre de souches décimées par 1 µg/ml de Polymyxine + 10 µg/ml d'Oxytétracycline	18	4
- Pourcentage de synergie démontré	36 %	50 %

Finalement, ils effectuent de nombreuses associations avec les 9 antibiotiques cités et ils montrent que :

1 µg de POLYMYXINE B + 10 µg d'OXYTETRACYCLINE détruisent rapidement plus de 80 % des *Pseudomonas* avec une synergie d'action démontrée dans plus de 50 % des cas ;

Seulement 25 % des *Aerobacter* sont détruits par cette association mais on obtient 50 % avec 5 µg de POLYMYXINE et 10 µg d'OXYTETRACYCLINE ; il existe une synergie dans 50 % des cas ;

l'association Polymyxine-Chloramphénicol apparaît très intéressante surtout vis-à-vis des *Aerobacter*.

Il est impossible de terminer cette étude in vitro sans parler des importants travaux de l'école espagnole dans ce domaine, surtout réalisés par TERESA PEREZ-URENA et A. PORTOLES.

Dans un travail intitulé "Activité antibactérienne de quelques associations antibiotiques bi, ou trivalentes devant des souches de *Pseudomonas Aeruginosa*."

Ils isolent 80 souches différentes de *Pseudomonas Aeruginosa*, à partir de produits pathologiques et réalisent des antibiogrammes pour 15 antibiotiques distincts à savoir :

POLYMYXINE B, OXYTETRACYCLINE, CHLORTETRACYCLINE, COLISTINE, NEOMYCINE, KANAMYCINE, TETRACYCLINE, STREPTOMYCINE, CHLORAMPHENICOL, PAROMOMYCINE, PENICILLINE, ERYTHROMYCINE, NOVOBIOCINE, OLEANDOMYCINE, RISTOCETINE

selon la méthode de dilution sur milieu liquide, en utilisant comme indicateur de variations le potentiel REDOX.

Puis ils combinent ces antibiotiques en réalisant 102 associations binaires et comparent les différentes activités selon le procédé de WELCH pour calculer l'indice d'interaction.

Il résulte, de leur travail, que les associations les plus efficaces sont, dans l'ordre ,

Valeur moyenne
du degré d'inhibition

- POLYMYXINE B - OXYTETRACYCLINE	93 %
- NEOMYCINE - OXYTETRACYCLINE	87,5 %
- NEOMYCINE - CHLORTETRACYCLINE	84 %

En ce qui concerne l'action synergique de ces associations, elle peut être résumée dans le tableau ci-après :

	POLYMYXINE B - OXYTETRACYCLINE	NEOMYCINE- OXYTETRACYCLINE	NEOMYCINE- CHLORTETRACYCLINE
Synergie	72,50 %	58,75 %	62,50 %
activité indiffé- rente	16,25 %	25 %	22,50 %
antago- nisme	11,25 %	16,25 %	15 %

Il résulte donc également de leurs travaux que l'association Polymyxine - Oxytétracycline est, non seulement, la plus efficace, absolument, mais également celle pour laquelle on observe le plus de cas de synergie et le moins d'antagonisme.

Dans les cinq associations trivalentes étudiées, où n'entrait pas la Polymyxine, le meilleur résultat fut obtenu par PENICILLINE, STREPTOMYCINE, OXYTETRACYCLINE.

Il ressort donc nettement des études in vitro de ces différents auteurs que, en ce qui concerne un certain nombre de germes gram négatifs, et notamment le Protéus et plus encore le Pseudomonas Aeruginosa, l'association Polymyxine-Oxytétracycline s'est montrée, constamment, la plus efficace. En outre, dans la plupart des cas, une importante synergie a pu être démontrée, entraînant la possibilité d'utiliser la Polymyxine B à des doses très faibles, mais restant efficaces, ce qui diminue considérablement, la principale critique affectée à cet antibiotique, à savoir sa néphrotoxicité.

C - ETUDE IN VIVO

1) Infections locales

Devant l'efficacité obtenue in vitro, il était des plus naturel de passer à l'application thérapeutique de cette association. La plus simple et la plus directement utilisable était l'application locale. C'est sous cette forme que furent entrepris les premiers traitements, notamment dans les sphères cutanées O.R.L. et gynécologiques.

Ainsi, en 1955, S.H. CARSLEY réalise une "Evaluation de l'Oxytétracycline associée à la Polymyxine B comme agent topique". Il ajoute la Polymyxine B pour, dit-il, renforcer l'action bactéricide principalement contre le *Pseudomonas Aeruginosa*.

Le matériau d'étude est un excipient vaseliné contenant 30 mg d'Oxytétracycline et 10 000 unités (1 mg) de Sulfate de Polymyxine B pour 1 gramme de pommade de base.

L'étude porte sur 75 malades atteints de dermatoses variées, les plus fréquentes étant, dans l'ordre,

- des impétigos aigus
- des sycosis de la barbe
- des folliculites
- des eczémas variqueux infectés.

Dans l'ensemble, après trois applications par jour, l'amélioration se produit en 24 à 48 heures et la rémission complète entre deux et huit jours.

En ce qui concerne les infections à *Pseudomonas Aeruginosa*, les résultats furent spectaculaires, la guérison étant obtenue dans tous les cas entre quatre et huit jours. Au total, sur 75 cas, CARSLEY constate 67 guérisons et 8 échecs, soit une efficacité de presque 90 %. Il précise que la Polymyxine B ne produisit pratiquement aucune sensibilisation, le taux de sen-

sibilisation de la vaseline officinale étant lui-même de 0,5 %.

En 1959, SHERWOOD W., BAREFOOT M.D. et GREENSHORE N.C. publient, dans les archives de Dermatologie, une étude sur "l'Oxytétracycline et la Polymyxine B en application locale" étude très importante puisque portant sur plus de 5 000 cas et réalisée avec des proportions très proches de celles de CARSLEY, à savoir :

- OXYTETRACYCLINE HYDROCHLORIDE	33,09 mg
- POLYMYXINE B SULFATE	1,44 mg
- LACTOSE	965,47 mg

pour 1 gramme de poudre.

Parmi les 5 691 cas traités, on trouve 1 108 applications après incision ou excision de tumeurs sous-cutanées infectées et 210 sur ulcères de jambes infectées. Les auteurs obtiennent d'excellents résultats d'efficacité, et également d'absence de réaction allergique, même dans le cas extrême représenté par un usage quotidien de l'association pendant cinq ans.

Avec le même produit Didier REINHAREZ réalise, en 1964, une étude sur 100 ulcères de jambes. Il insiste sur l'antibiothérapie locale systématique, rappelant que la prolifération microbienne des plaies retarde la formation des bourgeons charnus car la plupart des germes sont protéolytiques. Il choisit ce produit afin d'avoir un spectre assez large pour couvrir tous les germes gram positifs et gram négatifs et le pyocyanique, et, d'avoir une substance non eczématigène comme le sont les sulfamides, et non allergique.

Les germes les plus couramment rencontrés sont : le staphylocoque, les divers protéus, l'entérocoque, le pyocyanique, le streptocoque, le colibacille.

Il obtient :

- 92 % de guérisons
- 5 % d'amélioration insuffisante
- 3 % d'échecs
- 20 % de récidives.

A partir de 1969, une nouvelle forme de cette association, pour traitements locaux, a été réalisée sous forme de spray-poudre. La composition de ce produit est la suivante :

- chlorhydrate d'oxytétracycline	0,30 g
- sulfate de Polymyxine B	0,01 g
- isopropyl myristate	0,50 g
- lactose atomisé q s p	10 g

La propulsion est assurée par un mélange de fréon 12 et 14.

Elle a été expérimentée notamment à la consultation de l'Hôpital BEAUJON, par le Docteur GUILAINE, et à celle de l'Hôpital HEROLD par le Docteur HERAULT.

Ils obtiennent, sur des ulcères de jambes, plus de 50 % de très bons résultats avec fermeture complète en utilisant le spray seul ; plus de 25 % de guérisons en le relayant avec un cicatrisant et 20 % d'échecs. Ils soulignent en particulier l'action détergente, anti-infectieuse et aussi eutrophique de la préparation grâce aux propriétés épidermotropes de la Polymyxine.

En 1970, à LYON, G. BIRON et Ch. DEIDER, l'expérimentent dans le traitement local de 20 cas de surfaces brûlées ou plaies traumatiques.

Ils pratiquent deux pulvérisations par jour, pendant une période s'étendant de une à trois semaines. Ils n'ont observé aucun phénomène douloureux ni prurigineux malgré la sensibilité des surfaces brûlées infectées et n'ont constaté aucune eczématisation ni irritation locale. Au point de vue thérapeutique, sur les 4 plaies traumatiques surinfectées, ils constatent trois excellents résultats et un résultat moyen, la cicatrisation n'étant pas parfaite. Sur les 16 brûlures allant de 6 à 52 % de surface corporelle :

En traitement préventif de surinfection, 2 succès sur 2.

En traitement curatif d'infections déjà installées :

10 excellents résultats
2 résultats moyens
2 échecs, dont la brûlée à 52 %

En Gynécologie, Robert W. KISTNER et Christophe J. DUWCAN à Harvard Medical School et au Free Hospital Brookline dans le Massachusetts, expérimentent des ovules d'Oxytétracycline-Polymyxine B sur des cas de vaginites à Trichomonas dont l'étude sort de notre cadre, mais également sur 21 cas de vaginites à germes divers et 10 cas de cervicites chroniques avec érosion.

Le traitement comporte la mise en place bi-quotidienne, des ovules pendant une période qui a varié de 7 à 10 jours. Ils ont obtenu :

- dans les 21 diverses vaginites :

10 excellents résultats
9 bons résultats
2 échecs

- dans les 10 cervicites chroniques :

9 excellents résultats permettant une cautérisation secondaire
1 échec

J. SIERRA, réalise en Espagne, une étude portant sur 116 cas d'otites moyennes chroniques suppurées. Il prétend que le Pseudomonas Aeruginosa est, de loin, le plus souvent en cause dans cette affection. Il n'est pas le seul de cet avis puisque SALVIN et LEWIS le rencontrent dans 67 % des cas, les autres germes gram négatifs en représentant 17 %, les 16 % restants étant ceux de cocci gram positives. De même, HAYES et HALL, dans une étude sur cent cas, confirment ce pourcentage. BECK, enfin, admet un pourcentage analogue, en précisant que le pyocyanique est très souvent accompagné d'une flore microbienne polymorphe.

Sur ce germe prédominant donc, SIERRA utilise l'association Oxytétracycline-Polymyxine B parce qu'elle réunit un large spectre d'action s'étendant aux mycoses avec l'Oxytétracycline et au pyocyanique avec la Polymyxine B.

En accord avec la classification de LILLIE, il répartit ses malades en quatre groupes :

Groupe I : Légère suppuration, non fétide, ayant comme origine la perforation du cadran antéro-inférieur du tympan. Suppuration de type mucoïde, provenant généralement de la trompe d'Eustache, sans destruction du contenu de l'oreille moyenne.

Groupe II : grande perforation tympanique centrale co-existant avec des polypes et destruction partielle des osselets. Suppuration épaisse, purulente et fétide. Pas d'extension à l'attique.

Groupe III : Perforation de type marginal, sans extension à l'attique ; faible suppuration. Possibilité de coexistence d'un cholestéatome. Dans ce groupe, on peut inclure les malades ayant subi un évidement pétro-mastoïdien.

Groupe IV : N'importe quel type d'otite moyenne chronique suppurée avec une complication telle que : méningite, abcès cérébral, paralysie faciale ... Presque toujours avec coexistence d'un cholestéatome.

Dans le travail de SIERRA, aucun malade ne rentrait dans le groupe IV, 71 étaient du groupe I, 34 du groupe II et 11 du groupe III.

L'analyse des sécrétions montrait une flore polymorphe dominée par des cocci de type staphylocoque et des diplocoques de type pseudomonas. Des associations mycosiques étant décelées dans 80 % des cas.

Radiologiquement, 4 malades montraient des zones d'ostéomyélite indiquant que le processus s'était étendu au-delà de l'oreille moyenne et pour lesquels fut posé le diagnostic de cholestéatome.

Dans 78 % des cas, l'atteinte était unilatérale et la plupart des patients avaient subi de nombreuses médications et souffraient d'otite moyenne chronique suppurée depuis longtemps.

Le traitement est très simple, il comprend, chaque jour :

- un nettoyage soigneux au porte-coton du conduit auditif externe de toutes les sécrétions,
- rinçage à l'eau oxygénée
- instillation, ensuite, de quelques gouttes d'Oxytétracycline-Polymyxine B
- mise en place d'une gaze, plus ou moins comprimée, dans le conduit auditif externe
- fermeture par un morceau de coton
- le repos.

Dans le premier groupe, SIERRA obtient d'excellents résultats sur tous les malades, avec disparition de la suppuration, plusieurs fois très rapidement. Le picotement caractéristique de l'atteinte fongique disparaît en même temps que la suppuration.

Dans le deuxième groupe, les polypes évidemment subsistent mais la suppuration disparaît avec son cortège symptomatique de vertiges, vomissements, acouphènes, douleurs ...

Dans le troisième groupe, en excluant les quatre malades présentant un cholestéatome qui furent soumis à une intervention radicale, il obtient de bons résultats sur cinq malades, avec diminution de la suppuration et amélioration de la symptomatologie résiduelle. Dans deux cas qui avaient subi de longs traitements avec des antibiotiques variés, dont notre association, la suppuration n'a pas cessé et s'est produite une eczématisation du conduit auditif externe et du pavillon entraînant l'arrêt du traitement.

Mis à part ces deux cas, la tolérance a été parfaite, les analyses de sang et d'urine n'ayant pas subi de modification par rapport à leur valeur initiale.

Il faut enfin mentionner, pour clore ces traitements locaux, une intéressante observation réalisée en 65 par E. STRANDBYGAARD au DANEMARK, concernant le traitement de huit cas d'empyème maxillaire chronique, dont 4 putrides. Il utilise une suspension de 5 g de Poudre d'Oxytétracycline-Polymyxine B dilués dans 3 cc d'eau distillée qu'il injecte, localement, après lavage des sinus. Il a pratiqué de 2 à 8 injections chez ses malades et obtenu d'excellents résultats puisque les sinus étaient

propres au bout de 10 jours maximum. Les patients souffraient de leur sinusite chronique depuis 4, 6 et même 10 ans et avaient déjà reçu de nombreux lavages de sinus. Parmi les germes rencontrés, les plus fréquents étaient le staphylocoque et le protéus. STRANDBYGAARD complète ensuite son traitement par auto-vaccination.

2) Infections générales et leur traitement par perfusions

L'Association OXYTETRACYCLINE-POLYMYXINE B s'étant montrée d'une telle efficacité, aussi bien in vitro, que in vivo, dans les traitements locaux, pourquoi ne pas l'employer pour combattre les germes rebelles par voie parentérale ? Parce que les thérapeutes redoutaient, entre autre, la toxicité nerveuse et surtout rénale de la Polymyxine B dans son utilisation classique, c'est-à-dire par voie intra-musculaire à des doses de l'ordre de 2,5 mg par kilo de poids et par jour. D. MAKRI-GIANNIS de la clinique d'Urologie chirurgicale de l'Université de FRIBOURG-en-BRISGAU (Allemagne Fédérale) eut, alors, en 1969, l'idée d'utiliser cette association par voie veineuse dans le traitement des infections urinaires de ses malades. Il explique les raisons de cette thérapeutique.

Il pense en effet que malgré le risque de toxicité rénale de tout antibiotique, l'antibiothérapie reste nécessaire dans la lutte des infections urinaires et même à titre préventif, pour minimiser le risque de complications infectieuses post-opératoires de malades âgés.

Son choix se porte sur cette association à la suite des travaux déjà cités in vitro de CANARILE, CLAPPER, JAWETZ et GROTHUESMANN, de l'efficacité reconnue dans les traitements locaux, mais aussi en fonction de leur pharmacodynamie.

- L'OXYTETRACYCLINE

dérivée du streptomyces rimosus découverte en 1949, réalise une antibiothérapie immédiatement efficace à très large spectre, par voie intra-veineuse :

En une quinzaine de minutes, après une injection de 250 mg du produit des concentrations sériques de l'ordre de 16 à 24 mcg par ml sont obtenues comme l'ont montré DIMMLINC et NOWICKI, des concentrations égales ou supérieures à 6 mcg par ml, considérées comme bactéricides, peuvent être mises en évidence une heure plus tard et persistent encore à la vingt-quatrième heure, à des taux bactériostatiques et des doses de 500 mg toutes les douze heures maintenant, si nécessaire, une concentration bactéricide.

Enfin, au cours des 24 heures, 40 à 60 % de la dose injectée est excrétée par les urines dans lesquelles sont rapidement atteintes des concentrations très élevées qui dépassent, de 50 à 100 fois les taux sériques (WELCH). Le reste est éliminé par la bile à des concentrations de 6 à 10 fois plus fortes que dans le sérum : (SCHOENBACH).

- LA POLYMYXINE B

découverte en 1947, à partir d'une substance antibactérienne produite par le *Bacillus Polymyxa*, développe une action bactéricide à l'encontre des bactéries gram (négatif) et notamment *Escherichia Coli* et *Pseudomonas Aeruginosa*.

FEW et SCHULMAN montrent que les bactéries gram (négatif) absorbent beaucoup de POLYMYXINE B ; celle-ci se combine aux organes qui, dans la paroi cellulaire, maintiennent l'équilibre osmotique et les détruit.

La perméabilité de la paroi cellulaire est alors accrue et les constituants de la cellule, particulièrement les purines et les pyrimidines, s'échappent dans le milieu ambiant : il y a donc lyse de la cellule.

NEWTON prétend que cette action est semblable à celle des détergents cationiques à base d'ammonium quaternaire et qu'il y aurait un antagonisme compétitif entre eux et la POLYMYXINE B sur les lieux de fixation à la cellule de *Pseudomonas Aeruginosa*.

La perfusion intra-veineuse utilisée pour la première fois permet d'utiliser des doses de l'ordre de 1,5 mg par kilo

de poids et par jour, c'est-à-dire dans tous les cas les doses que l'on réservait aux insuffisants rénaux avec les injections intra-musculaires. Cette dose se révélant suffisante d'une part parce qu'elle est faite par voie intra-veineuse et d'autre part grâce à la potentialisation apportée par la présence d'OXYTE-TRACYCLINE.

INDICATIONS

L'étude de MAKRIGIANNIS porte sur 100 malades présentant des infections urinaires quel que soit le, ou les, germe en cause. Les affections traitées étant ainsi réparties :

- 10 pyélonéphrites suppurées
- 18 lithiases pyéliques
- 2 tumeurs du rein
- 8 pyélonéphrites
- 5 pyélonéphrites sur rein ptosé
- 3 hydronéphroses
- 6 sténoses urétérales
- 29 lithiases urinaires
- 2 reflux vésico-urétéraux
- 8 tumeurs de vessie
- 6 cystites hémorragiques
- 1 adénome prostatique
- 1 prostatite aiguë purulente
- 1 polypose uréthrale

et composées de :

- 39 infections polymicrobiennes
- 61 " monomicrobiennes

Pour notre part nous retiendrons plus particulièrement celles engendrées par le Protéus et le Pseudomonas Aeruginosa, respectivement au nombre de 33 et 10.

TECHNIQUES THERAPEUTIQUES

Il utilise une posologie standard ainsi administrée :

Chaque malade reçoit, matin et soir, 250 mg d'OXYTETRA-CYCLINE en intra-veineuse directe lente, suivie d'une perfusion veineuse durant de 40 à 60 minutes, de 50 mg de POLYMYXINE B

dissoute dans 300 à 500 ml de solvant (glucosé ou salé).

La durée du traitement a varié de 5 à 10 jours pour une moyenne de 7 jours.

LIMITES DU TRAITEMENT

L'auteur n'a pas appliqué ce traitement aux sujets insuffisants rénaux dont la filtration glomérulaire était inférieure à 30 ml par minute.

CRITERES D'EFFICACITE RETENUS :

Ce furent essentiellement :

- la normalisation de la température,
- la disparition des signes fonctionnels
- l'amélioration de l'état général
- la stérilisation des urines
- en cas de résultats cliniques favorables, les réponses d'antibiogrammes pouvant faire considérer les germes responsables comme résistants aux deux antibiotiques ne furent pas retenues (nous verrons en effet plus loin la disparité existant entre ceux-ci et les résultats cliniques et d'analyse d'urines).

La surveillance du traitement fut appréciée :

Sur le plan rénal :

- urée sanguine et urinaire
- sédiments urinaires
- clearance à la créatinine

Sur le plan hépatique :

- bilirubinémie
- Transaminases S G O T
- " S G P T
- Test de flocculation.

RESULTATS :

Ils furent essentiellement jugés sur la mise en évidence des germes par uro-culture, avant et après traitement, et peu-

vent être résumés dans le tableau ci-après :

A V A N T T R A I T E M E N T

<u>Germes</u>	<u>Nombre</u>	<u>OXYTETRACYCLINE</u>		<u>POLYMYXINE B</u>	
		<u>sensibles</u>	<u>résistants</u>	<u>sensibles</u>	<u>résis- tants</u>
Protéus	33	4	29	8	25
Pseudomonas Aeruginosa	10	6	4	8	2

A P R E S T R A I T E M E N T

<u>Germes</u>	<u>Nombre</u>	<u>OXYTETRACYCLINE</u>		<u>POLYMYXINE B</u>	
		<u>sensibles</u>	<u>résistants</u>	<u>sensibles</u>	<u>résistants</u>
Protéus	3	-	3	-	3
Pseudomonas Aeruginosa	1	-	1	-	1

INTERPRETATION

Sur 33 cultures positives à Protéus, on en retrouve 3 après traitement ; on a donc obtenu un succès thérapeutique confirmé biologiquement de l'ordre de 90 %.

En ce qui concerne le Pseudomonas Aeruginosa, on en retrouve 1 sur 10, ce qui nous donne exactement le même pourcentage de 90 %.

Une autre notion apparaît nettement sur ce tableau, c'est

la disparité des résistances théoriques des germes à l'OXYTETRACYCLINE et à la POLYMYXINE B comparée aux résultats obtenus après traitement : un tableau en pourcentage le montre mieux encore :

Germes	Nombre	Résistance avant traitement		Résultats cliniques bactériologiques	
		OXYTETRACYCLINE %	POLYMYXINE B %	bon %	nul %
Protéus	33	87	75	90	10
Pseudomonas Aeruginosa	10	40	25	90	10

Il a donc été obtenu 90 % de bons résultats alors que les antibiogrammes laissaient prévoir plus de la moitié d'échecs. Ceci n'est pas en fait aussi invraisemblable qu'il n'y paraît à première vue car :

- d'une part, les antibiogrammes sont effectués par la méthode de diffusion à l'aide de disques chargés d'une quantité déterminée et faible d'antibiotiques.

- d'autre part, nous avons vu que dans les urines, les concentrations étaient très importantes.

- enfin, les disques OXYTETRACYCLINE, POLYMYXINE B sont séparés alors que l'association produit une synergie qui quadruple pratiquement l'action de la POLYMYXINE B, comme l'a montré le schéma de BUNN, CANARILE et OSBORNE.

TOLERANCE

MAKRIGIANNIS signale sur l'ensemble de ses cent malades, 2 cas de nausées et vomissements, vraisemblablement occasionnés par des injections trop rapides d'OXYTETRACYCLINE. Les perfusions de POLYMYXINE B n'ont pas provoqué de réaction secondaire. Les examens de laboratoire (urée sanguine, urinaire, clearance à la créatinine, bilirubine, transaminases) dont certains étaient perturbés avant traitement, ont toujours tendu sous et après traitement, vers la normalisation. En ce qui concerne les

autres germes traités, l'auteur prétend ne pas avoir eu d'échec.

En 1970, en service de Cancérologie à CAEN, VILLEDIEU, ALPERINE et ABBATUCCI, réalisent une expérimentation analogue, uniquement sur 33 cas d'infections graves à *Pseudomonas Aeruginosa*.

INDICATION

Leur étude porte sur :

- 2 septicémies
- 12 infections respiratoires représentées par des trachéo-bronchites chez des trachéotomisés pour cancer de la sphère O.R.L.
- 5 infections urinaires rebelles chez des porteurs de sondes à demeure, nécessitées par des affections néoplasiques des voies urinaires.
- 14 surinfections de plaies nécrotiques post radiothérapiques, dont :
 - 3 plaies nécrotiques du maxillaire inférieur, en relation avec un cancer de la cavité buccale ;
 - 4 plaies sur orifices de gastrectomie pour cancer oesophagien ;
 - 1 cicatrice abdominale suppurant après cystectomie ;
 - 2 cratères périnéaux, après excision d'un cancer vulvaire ;
 - 4 surinfections d'escarres.

TECHNIQUE THERAPEUTIQUE

L'équipe de CAEN emploie un mode d'administration et des doses, un peu différentes de celle de FRIBOURG.

L'OXYTETRACYCLINE est utilisée par voie intra-veineuse directe lente mais à la dose de 1 gramme, répartie en 4 injections, donc toutes les 6 heures.

La POLYMYXINE B est utilisée en perfusion continue à des doses de 1,5 mg par kilo et par jour soit variant de 75 à 100 mg.

La durée du traitement a varié de 6 à 10 jours, complétée toutefois par de l'OXYTETRACYCLINE SOLU RETARD intra-musculaire, à raison de 1 gramme par jour, pendant 10 jours, et de la POLYMYXINE B locale, soit en aérosol, soit en lavage vésical,

soit en application cutanée.

LIMITES THERAPEUTIQUES

Parmi les 33 malades, traités, ne figurait aucun grand insuffisant rénal.

CRITERES D'EFFICACITE

Les mêmes critères d'efficacité furent retenus à savoir :

- l'amélioration de l'état général
- la normalisation de la température
- la stérilisation des milieux infectés
- la disparition des signes fonctionnels.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Tous les malades ayant reçu cette association étaient des sujets à reins pratiquement normaux, cependant VILLEDIEU effectue une surveillance étroite en contrôlant très fréquemment les deux paramètres : urée sanguine, urée urinaire.

RESULTATS

En ce qui concerne les deux septicémies, toutes deux à hémocultures positives, les cultures sont demeurées stériles à partir des prélèvements de la 6^e heure suivant le début du traitement, les deux malades ont présenté une nette amélioration de l'état général vers la 12^e heure avec, en particulier, une normalisation des fonctions cardio-respiratoires et une disparition de la prostration.

Les suppurations de l'appareil respiratoire furent également très sensibles : 60 % des cultures de crachats sont devenues stériles au cinquième jour et 20 % au huitième jour. Il y a eu 20 % d'échec.

Dans les infections externes, l'association a donné de très bons résultats dans 50 % des cas et de bons résultats dans 20 % (le critère étant la stérilisation des cultures après 10 et 20 jours de traitement).

Les infectés urinaires avaient, dans tous les cas, des urines stériles au 10e jour. On peut donc représenter ainsi les résultats obtenus :

RESULTATS OBTENUS PAR
VILLEDIEU, ALPERINE et ABBATUCCI
sur 33 cas de *Pseudomonas Aeruginosa*

Infections	Nombre	Succès	Echecs
Septicémiés	2	2	0
Infections de l'appareil respiratoire	12	10	2
Infections de l'appareil urinaire	5	5	0
Infections externes	14	11	3
TOTAL	33	28	5
%	100 %	85 %	15 %

I I I

EXPOSE DES

OBSERVATIONS PERSONNELLES

A la suite de l'étude bactériologique des germes, de celle de l'association oxytétracycline-polymyxine B in vitro, et surtout, in vivo avec les équipes de Fribourg et de Caen, nous avons eu la possibilité de pratiquer nous-mêmes cette thérapeutique sur 20 malades à l'Hôpital Saint-Charles de ROCHEFORT/MER (17).

I N D I C A T I O N S

A l'inverse des deux expériences précédentes qui avaient eu lieu dans des services spécialisés, la plupart de nos observations ont été réalisées dans des services de médecine générale, sans distinction de sexe, avec un âge variant entre 20 et 85 ans. Si les malades les plus nombreux représentaient des affections pulmonaires et urinaires, nous avons eu cependant des infections des autres sphères, puisque nos malades se répartissent ainsi, respectivement pour le *protéus* et le *Pseudomonas Aeruginosa* :

REPARTITION DES INFECTIONS

	Protéus	Pseudomonas Aeruginosa
Septicémie	0	1 (Observ. 11)
Infections urinaires	7 (Observ. 2,3,5,6, 7,8,18)	3 (Observ. 9,10,14)
Infections pulmo- naires	3 (Obs. 13,19,20)	2 (Observ. 1,12)
Infections de l'oreille	1 (Obs. 17)	1 (Observ. 4)
Surinfection de brûlure		1 (Observ. 16)
Surinfection de plaie de la face		1 (Observ. 15)
TOTAL	11	9

Soit au total 11 infections à *Protéus* et
9 infections à *Pseudomonas Aeruginosa*

TECHNIQUE THERAPEUTIQUE - DOSES - DUREE

Pour ces malades, nous avons utilisé un schéma thérapeutique un peu différent des précédents qui étaient :

- Pour MAKRIGIANNIS

500 mg d'oxytétracycline intra-veineuse directe en 2 fois et 100 mg de Polymyxine B dilués dans des flacons de 300 à 500 cc de sérum glucosé isotonique (5 %) passant en 60 minutes en deux fois également.

- Pour VILLEDIEU

1 g d'oxytétracycline en intra-veineuse directe réparti en 4 fois par 24 heures avec 1,5 mg/kg et par 24 h de Polymyxine B mais en perfusion continue, c'est-à-dire unique.

En effet, si nous avons utilisé la répartition de MAKRIGIANNIS à savoir :

- deux injections intra-veineuses directes lentes d'oxytétracycline,

- et deux perfusions de Polymyxine B par jour, dans des flacons de 500 cc de sérum glucosé isotonique passant en 60 mn chacune, nous avons utilisé les doses de Villedieu, c'est-à-dire 1 g d'oxytétracycline par 24 h et 1,5 mg/kg et par jour de Polymyxine B, sans toutefois poursuivre ensuite le traitement par des injections intra-musculaires comme ce dernier.

L'ensemble des traitements a été réalisé pendant des périodes variant de 5 à 11 jours qui donnent une durée moyenne de sept jours.

Il est à signaler dans les modalités du traitement que parfois à la suite de brûlures vives ressenties par le malade à l'injection intra-veineuse directe d'oxytétracycline, cette dernière a été ajoutée dans le flacon de perfusion ; nous avons interrompu ceci lorsque nous avons eu connaissance d'une note des

laboratoires commercialisant ces produits.

Ils ont en effet observé que :

250 mg d'oxytétracycline + 50 mg de polymyxine B
dans 500 cc de sérum glucosé isotonique donnent un important
changement de couleur dans l'heure qui suit, s'accroissant avec
le temps ; et après 24 heures, un précipité léger de couleur
brun foncé.

Nous n'avons pour notre part observé aucune intolérance
en fin de perfusion chez nos malades, mais cette dernière n'a
jamais excédé 60 minutes. Cependant le fait qu'un précipité lé-
ger se produise au bout de 24 heures, nous semble contr'indi-
quer cette méthode car on est en droit de se demander si cette
réaction bien qu'invisible ne commence pas dans la première
heure et si elle ne pourrait pas entraîner des modifications fâ-
cheuses pour l'organisme. Il est donc nécessaire de pratiquer
l'oxytétracycline en intra-veineuses directes et ce d'autant
plus d'ailleurs que c'est ainsi que l'on obtient des concentra-
tions sériques intéressantes.

LIMITES D'APPLICATION DU TRAITEMENT

La seule contr'indication a priori du traitement étant
l'insuffisance rénale grave, nous aurions limité comme MAKRI-
GIANNIS cette thérapeutique aux sujets ayant une clearance à
la créatinine supérieure à 30 ml/mn, mais la plus basse que
nous ayons constatée a été de 45 ml/mn ; nous n'avons donc
écarté aucun malade dont l'état justifiait ce traitement et
nous avons surveillé plus particulièrement sept d'entre eux pré-
sentant une petite insuffisance rénale.

CRITERES D'EFFICACITE RECONNUS

Ils furent de deux ordres : cliniques et biologiques.

- sur le plan clinique :

- . Amélioration de l'état général
- . Normalisation de la température
- . Diminution des signes fonctionnels : dyspnée, toux,
aspect et quantité des expectorations, modification de l'aus-

cultation pour les pulmonaires, brûlures, aspect et quantité des urines, pour les infectés du tractus urinaire, etc...

- sur le plan biologique :

- . Stérilisation des cultures de milieux infectés
- . Diminution de la vitesse de sédimentation
- . Normalisation de la formule leucocytaire.

SURVEILLANCE DES MALADES

Elle fut essentiellement rénale :

- sédiments urinaires
- analyses de l'urée sanguine et de l'urée urinaire, d'autant plus fréquentes dans les cas où les taux étaient anormaux au départ, ce qui fut le lot de sept patients.
- clearance de la créatinine, chaque fois que l'urée sanguine était au départ au-delà de 0,60 g/l avec faible urée urinaire (ce fut le cas de 5 malades).

Nous avons choisi comme examen de référence cette clearance de la créatinine car la clearance pour une substance donnée se définissant comme :

"Le volume de plasma (exprimé en millilitres) que le rein peut épurer de la substance en question en une minute",

Cela nous a permis de mesurer exactement le pouvoir de filtration du rein (la créatinine étant en effet une substance endogène qui n'est ni excrétée par les tubules, ni réabsorbée), et donc de limiter les risques d'accumulation dans l'organisme.

La valeur normale est de $120 \text{ ml/mn} \pm 20$. Elle représente la totalité de la filtration glomérulaire.

N'ayant jamais eu de chiffre très bas, nous avons pu nous dispenser de l'exploration du tubule par la clearance de l'urée et surtout l'épreuve à la Phénol-Sulfone-Phtaléïne.

OBSERVATION N° I

Madame PIV... Florentine 66 ans

entre dans le service pour Pneumopathie fébrile depuis une quinzaine de jours malgré un traitement aux cyclines et la découverte secondaire d'une matité de la base pulmonaire droite.

La malade présente en effet un épanchement pleural droit. La cytotactériologie des crachats met en évidence un *Pseudomonas Aëruginosus* qui n'a d'ailleurs pas été retrouvé dans le liquide de la ponction pleurale. Le germe y étant sensible, la malade est traitée par Gentamycine. Au bout de 6 jours, la température persistant, l'épanchement s'étant légèrement reproduit, la bactériologie étant toujours positive, l'état général se détériorant, la malade est alors mise sous 1 g d'oxytétracycline et 100 mg de Polymyxine B puisque pesant 68 kg, selon le schéma indiqué précédemment, malgré les résistances signalées par l'antibiogramme.

Au bout de 4 jours de traitement, la malade est apyrétique, l'état général s'améliore en même temps que cède la polypnée superficielle et l'attitude antalgique de scoliose droite. Un examen des crachats pratiqué le 10^e jour revient négatif, l'épanchement se résorbe, le traitement est interrompu et remplacé par une simple couverture aux cyclines pour éviter toute surinfection. La patiente quitte le service un mois plus tard.

Cette malade ne présentait aucun antécédent rénal : l'urée sanguine est toujours restée aux environs de 0,35 g/l ; la chimie des urines a toujours été normale.

OBSERVATION N° 2

Madame ROY... Marguerite, 61 ans.

Il s'agit d'une malade hypertendue habituelle, insuffisante

cardiaque avec un léger oedème des malléoles, dyspnéique, maigre, en mauvais état général qui présente en outre une infection urinaire qui se révèle être à *Protéus* à l'examen direct des urines. Cette malade présente enfin une légère urémie à 0,60 g/l. La clearance de la créatinine effectuée montre une filtration rénale de l'ordre de 80 ml/mn.

L'antibiogramme indique que le germe est résistant aux deux antibiotiques.

Madame ROY... malgré tout reçoit 1 g d'oxytétracycline et, 80 mg de Polymyxine B seulement, étant donné qu'elle ne pèse que 50 kg.

Brûlure et température cèdent en 2 jours. Le traitement est poursuivi encore 4 jours. Les urines du 6e jour reviennent stériles. Pendant les perfusions, l'urée sanguine est montée de 0,60 à 0,80 g/l pour revenir à 0,50 4 jours après l'arrêt du traitement.

o

OBSERVATION N° 3

Madame GOV... Elodie 75 ans.

Malade également en bien mauvais état qui entre dans le service pour décompensation cardiaque. Cette dame est affligée en outre de séquelles d'hémiplégie droite avec troubles sphinctériens nécessitant la mise en place d'une sonde vésicale à demeure.

15 jours après son entrée alors que son état cardiaque s'est amélioré, la patiente est prise d'un frisson brutal avec hyperthermie.

Il s'agit d'une infection urinaire à *Proteus*. La malade a une urée sanguine à 0,40 gl. L'antibiogramme montre que ce *Proteus* est résistant à l'oxytétracycline, mais sensible à la Polymyxine B.

Madame GOV... pèse 65 kg, elle reçoit donc 1 g d'oxytétracycline et 100 mg de Polymyxine B. Elle est apyrétique en 3 jours. La cytotactériologie des urines revient négative le 7e jour : le traitement est interrompu. L'urée sanguine est toujours à 0,40 g/l.

La malade décédera un mois plus tard d'un 2e oedème aigu du pounon, survenu 12 heures après un premier qui avait pu être enrayé.

o

OBSERVATION N° 4

Madame POR... Liliane 38 ans

Il s'agit cette fois-ci d'une femme jeune qui présente une périchondrite suppurée rebelle. L'analyse du pus révèle un *Pseudomonas Aeruginosa*. L'antibiogramme montre une double résistance

L'urée sanguine est à 0,20 g/l.

La malade est soumise au traitement habituel avec 1 g d'oxytétracycline et 90 mg de Polymyxine B puisqu'elle pèse 60 kg.

Dès la première injection, la patiente est prise de violents vertiges et de nausées qui font interrompre le traitement.

La malade nous a dit ensuite avoir déjà présenté des troubles labyrinthiques...

E C H E C

o

OBSERVATION N° 5

Madame PRA... Marguerite 74 ans.

Entre dans le service en urgence pour hémiplegie droite, due vraisemblablement à un embol : la malade présentant une fibrillation auriculaire et la ponction lombaire ramenant un liquide clair. Cette hémiplegie droite est accompagnée d'aphasie et de troubles sphinctériens nécessitant une sonde vésicale.

La malade récupère assez vite sa motricité, mais garde son aphasie et son incontinence.

Une vingtaine de jours après son arrivée, elle présente des clochers thermiques. La cytotactériologie des urines met en évidence un *Protéus mirabilis* qui est traité par Sulfaméthoxazole - Triméthoprime, l'antibiogramme le montrant actif à l'inverse de l'oxytétracycline et de la polymyxine B.

Cependant 10 jours après malgré une normalisation de la température, les urines contiennent toujours le même germe.

La malade est alors mise à notre schéma thérapeutique avec 100 mg de polymyxine B puisqu'elle pèse 70 kg.

Six jours après, la cytotactériologie des urines est négative : la culture le sera aussi.

La malade présentait avant tout traitement antibiotique une urée sanguine à 0,40 g/l : l'urée urinaire était de 10 g/l ; les urines contenaient également :

- 2,40 g/l d'albumine
- des traces de sucre
- " " d'acétone
- la présence de sang.

Après le traitement, l'urée sanguine est restée stable, les urines contiennent 17 g/l d'urée ; il n'y a plus d'albumine d'acétone ni de sang.

OBSERVATION N° 6

Mlle AUD... Sylviane 20 ans.

Il s'agit d'une des observations les plus intéressantes. Cette jeune fille entre dans le service de chirurgie pour hyperthermie depuis plusieurs jours, douleur avec défense de la fosse iliaque droite, diarrhée, vomissements. Cependant on note en plus un état de prostration et un pouls lent (60 mn) donc dissocié de la température.

Divers examens sont pratiqués dont le séro-diagnostic de Félix qui revient nettement positif. Mlle AUD... n'a jamais eu le vaccin T.A.B. elle fait une thyphoïde.

Elle est traitée en Médecine pendant un mois par chloramphénicol, Pénicilline, Colistine. La jeune malade va très bien lorsque 4 jours après l'arrêt du traitement, elle présente un clocher thermique à 40° avec brûlures mictionnelles. Le diagnostic est cette fois beaucoup plus facile. La cytot bacté riologie des urines met en évidence un Protéus résistant à Colistine - Chloramphénicol - Pénicilline - Oxytétracycline, mais sensible à la Polymyxine B.

Cette jeune fille ne pèse que 45 kg. Elle reçoit pendant 7 jours 1 g de Oxytétracycline et 70 mg de Polymyxine B.

Elle est apyrétique le lendemain, la cytot bacté riologie du 7e jour est négative. L'urée sanguine était au début de son infection urinaire à 0, 25 g/l de même qu'à sa sortie du service.

OBSERVATION N° 7

Madame SEP.... Andréa 67 ans.

Cette dame est hospitalisée pour crises de tachycardie paroxystique du type BOUVERET, de plus en plus rapprochées. Ces crises s'accompagnent de relâchements sphinctériens avec importante émission d'urine, nécessitant la mise en place d'une sonde à demeure.

10 jours après, on découvre un protéus urinaire chez cette malade, Madame SEP... pèse 45 Kg. Malgré la double résistance indiquée par l'antibiogramme, nous lui administrons la dose biquotidienne de 500 mg d'Oxytétracycline et 35 mg de Polymyxine B. L'urée sanguine était normale à 0,30 g/l.

Cinq jours plus tard, la malade décède au cours d'une nouvelle crise que rien n'a pu enrayer. Une cytobactériologie pratiquée le matin même revient positive.

E C H E C

o

OBSERVATION N° 8

Madame SED ... Irène 62 ans.

Cette malade était entrée dans le service pour une oblitération artérielle aiguë de l'artère fémorale droite. Elle avait été traitée aussitôt par des thrombolytiques et évacuée le jour même sur un centre spécialisé, où l'obstacle avait pu être levé chirurgicalement. Malheureusement à la suite de l'artériographie de contrôle, la patiente a été victime d'une monoplégie de son membre inférieur droit, accompagnée de troubles sphinctériens.

Quelque temps après, Madame SED... revient dans le service, ayant en grande partie récupéré l'usage de son membre inférieur mais porteuse d'un proteus mirabilis et d'un entérocoque urinaires, entraînant brûlure et fébricule.

L'antibiogramme pratiqué montre, une fois n'est pas coutume, une sensibilité des 2 germes aux 2 antibiotiques.

La malade a une urée sanguine normale à 0,30 g/l, le traitement est donc institué : 1 g d'Oxytétracycline et 90 mg de Polymyxine B puisque la malade pèse 60 kg.

Le lendemain soir la température est à 37° et les brûlures ont disparu.

La cytotactériologie du 6e jour revient négative ; l'urée sanguine de la même date est toujours à 0,30 g/l.

0

OBSERVATION N° 9

Madame DES... Yvonne 72 ans

Cette malade était entrée dans le service pour phlébite du membre inférieur gauche. Au décours de son hospitalisation, bien que ne portant pas de sonde, elle fut victime d'une infection urinaire à Pseudomonas Aeruginosa, révélée comme souvent par un brusque clocher thermique. Le germe était sensible à la Polymyxine B mais résistant à l'Oxytétracycline.

Sur le plan rénal, cette malade présentait une urée sanguine à 0,70 g/l et une excrétion urinaire de 2 g/l seulement.

Une clearance à la créatinine fut donc pratiquée ; elle montra une filtration glomérulaire plus que modeste puisque chiffrée à 45 ml/mn.

Le traitement fut cependant entrepris avec 80 mg de Polymyxine B et 1 g d'Oxytétracycline, la malade pesant 55 kg.

La température se stabilisa le surlendemain, le 5e jour, l'urée sanguine était montée à 0,90 g/l. Au 7e jour, date de l'arrêt du traitement, la patiente avait également 0,90 g/l d'urée avec des urines stériles. Après quatre jours de Chophytol intra-veineux, l'urée sanguine était revenue à 0,65 g/l.

OBSERVATION N° 10

MAR... Georges 85 ans

Ce malade est un cirrhotique, insuffisant respiratoire, hypertendu, porteur d'un adénome prostatique nécessitant une sonde vésicale à demeure.

Il entre dans le service avec une forte température et des urines bleues. Il tousse et crache également beaucoup. L'ensemble des 2 champs pulmonaires est tapissé de ronchus et de sibilances.

L'examen bactériologique des urines révèle comme on pouvait s'y attendre étant donné leur couleur, un *Pseudomonas Aeruginosa*; celui des crachats un *Protéus*. (Nous nous étions assurés que ce malade ne prenait depuis 2 mois aucun désinfectant urinaire susceptible de colorer ses urines).

Cet homme a une insuffisance rénale dont l'étiologie est évidemment son adénome prostatique, il est hypertendu comme nous l'avions constaté à l'entrée (21 - 11), a une urée sanguine à 0,80 g/l et une excrétion urinaire de 3 g/l d'urée.

La clearance à la créatinine confirme l'insuffisance glomérulaire, le débit n'étant que de 50 ml/mn.

L'antibiogramme donne le *Protéus* sensible à l'Oxytétracycline et résistant à la Polymyxine B, le pyocyanique était résistant aux 2 antibiotiques.

On entreprend tout de même le traitement avec 1 g d'Oxytétracycline et 100 mg de Polymyxine B, car ce vieillard malgré ses ennuis, garde une solide corpulence qui se chiffre à 85 kg.

Deux jours plus tard les urines sont à peine teintées, la température est passée de 38°8 à 37°4. L'Expectoration se fait moins abondante. Au 8e jour, la cytotactériologie des urines revient négative ainsi que l'analyse de crachats. L'urée sanguine est restée à 0,80 g/l.

OBSERVATION N° 11

Madame MOI... Sylviane 42 ans

Entre dans le service avec une température à 40° 5 ; elle est prostrée, légèrement confuse, ne présente pas de signes méningés. On découvre à l'examen clinique une zone d'eczéma surinfecté au niveau de la face antéro externe de la jambe droite. La malade difficilement interrogée précise que cette plaque d'eczéma est devenue très prurigineuse depuis 5 ou 6 jours qu'elle l'a "grattée à se faire saigner" et qu'elle suppure depuis 3 jours.

On évoque alors la possibilité d'une septicémie à porte d'entrée cutanée. Effectivement l'hémoculture pratiquée révèle un *Pseudomonas Aeruginosa*. La malade est mise au traitement habituel avec 100 mg de Polynyxine B car elle est de forte corpulence.

La 2^e hémoculture pratiquée 12 h après reviendra négative. La patiente est apyrétique 36 heures après, les troubles psychiques mineurs ont complètement disparu. Le traitement est poursuivi 5 jours. L'antibiogramme arrivé après la guérison montrait que le germe était sensible à la Polynyxine B; et résistant à l'Oxytétracycline.

L'urée sanguine était à 0,30 g/l au départ ; elle sera de 0,20 g/l lorsque la malade quittera le service 15 jours plus tard, sa plaque d'eczéma pratiquement disparue.

o

OBSERVATION N° 12

Monsieur ROU... Albert 45 ans.

Cet homme présente une surinfection d'un néo-pulmonaire connu. Il est à l'entrée dans le service très dyspnéique, couvert de sueur, présente des ponnettes colorées par une température à 39°7. Sur le plan général, il est cachectique, asthénique, anorexique, et secoué par une toux incessante. L'auscultation met en évidence de

nombreux râles, sauf dans la moitié inférieure du poumon gauche qui est le siège d'un silence respiratoire. La radiographie montrera que le lobe inférieur gauche est atelectasié par une sténose presque totale de sa bronche.

Ce pauvre homme vivant seul est hyperthermique depuis 8 j. mais n'a fait appeler le médecin que le matin de son hospitalisation.

On retrouve dans ses crachats un pneumocoque et un pyocyanique. Le pneumocoque est sensible à l'oxytétracycline, le pyocyanique résistant à nos 2 antibiotiques.

Nous administrons à ce malade 1 g d'oxytétracycline et seulement 75 mg de polynyxine B, car il ne pèse que 50 kg. Le malade est apyrétique le 5e jour, il tousse beaucoup moins. On peut noter une légère reprise de l'appétit, le 8e jour le traitement est interrompu lorsque la cytotactériologie des expectorations revient négative.

On lui administre cependant per os une couverture aux cyclines pour prévenir une nouvelle surinfection. Le malade avait une urée sanguine à 0,35 g/l ; elle n'a pas bougé pendant le traitement.

o

OBSERVATION N° 13

Monsieur FAD... André 48 ans

Cultivateur n'ayant pas vu le médecin depuis plus de 10 ans, consulte pour forte angine et infection pulmonaire. Il s'agit d'un homme en bonne santé jusqu'à ce jour mais très maigre.

Le médecin traitant prescrit une antibiothérapie intramusculaire de cinq jours (Pénicilline - Streptomycine). Il est rappelé 15 jours plus tard pour reprise de la température depuis 5 jours ; il institue un nouveau traitement (Péni-Colistine) et demande en même temps une boîte de Pétri. La température ne cédant pas, il adresse le patient à l'hôpital.

La cytotactériologie nous parvient le lendemain de l'admission du malade ; elle montre un Protéus.

L'examen du malade est pauvre, l'interrogatoire révèle, il y a plus de 20 ans, une pleurésie non étiquetée dont le malade ne se souvient guère mais qui aurait duré assez longtemps.

L'antibiogramme montre que le Protéus est sensible à la Polymyxine B, mais résistant à l'oxytétracycline. Le traitement est institué avec 1 g d'oxytétracycline et 90 mg de Polymyxine B, ce malade pesant 60 kg pour 1,80 m.

Trois jours après, la température est normale. Le 7e jour on arrête le traitement après un examen négatif des crachats. On garde cependant cet homme quelques jours car il est très asthénique. Il récupère mal, garde une petite toux et 8 jours après présente un fébricule à 37°6 - 37°8. Une nouvelle radiographie pulmonaire ne montre rien de particulier. La température ne s'explique pas lorsque parvient le résultat de la première culture qui est positive pour le bacille de Koch. Le malade est alors mis à un traitement spécifique et il n'a jamais été retrouvé de protéus dans les nombreux examens de crachats.

Ce malade n'a posé aucun problème sur le plan rénal, urée sanguine à 0,20 g/l à l'entrée et ne variant pas.

o

OBSERVATION N° 14

Monsieur LAB... Yvon 38 ans

Accidenté de la route présentant une fracture du bassin lui interdisant toute mobilisation. Quelques jours après son accident le malade présente une infection urinaire révélée par température et brûlures. Malgré les précautions prises, cette infection urinaire peut avoir pour origine des différents sondages qui ont dû être pratiqués au patient dans les premiers jours pour globe vésical réflexe.

La cytotbactériologie des urines met en évidence un Pseudomonas Aeruginosa qui est sensible à la fois à l'oxytétracycline et à la polymyxine B. Le traitement est appliqué avec 1 g d'oxytétracycline et 100 mg de polymyxine B. Le blessé pèse 80 kg.

Seules sont à signaler des nausées survenues au 4e jour produites par l'injection un peu trop rapide de l'oxytétracycline. La température a cédé en 2 jours : la cytot bacté riologie du 7e jour était négative ; l'urémie est restée normale.

o

OBSERVATION N° 15

Monsieur SAB... Louis 38 ans

Circulait en mobylette en état d'ivresse et n'a pu éviter un chien. Il fait une chute en avant sans avoir le temps de se protéger de ses avant-bras et présente une plaie contuse et souillée du nez, de la lèvre supérieure avec perte de substance importante et fracture du massif incisif du maxillaire supérieur. Il s'agit d'un sujet éthylique en assez mauvais état général.

Dans les jours suivants apparaissent une hyperthermie et une surinfection de la plaie dont un prélèvement des suppurations met en évidence un pseudomonas Aeruginosa et un staphylocoque.

Les 2 germes sont sensibles à la Polynyxine B mais résistants à l'Oxytétracycline.

Le traitement est institué avec 1 g d'Oxytétracycline et 90 mg de Polynyxine B, le blessé ne pesant que 60 kg.

Trois jours après il est apyrétique ; la suppuration est presque inexistante le 7e jour ; elle a totalement disparu le 9e jour.

Le traitement est bien supporté, l'urée est restée normale ; les tests hépatiques étaient perturbés au départ ; ils sont restés ce qu'ils étaient.

o

OBSERVATION N° 16.

Monsieur VAR... Antonio 38 ans

Cet employé des Ponts et Chaussées entre dans le service pour importantes brûlures au niveau du cou, du thorax et du bras droit, provoquées par un jet de goudron en ébullition consécutif à une rupture d'un joint du tuyau de la goudronneuse.

La zone de brûlure est évaluée à 18% de la surface corporelle dont 12% du 2e degré. Les brûlures sont souillées car les compagnons du blessé ont essayé d'enlever le plus possible de goudron avec ce qu'ils avaient sous la main en l'occurrence des chiffons sales.

Le 5e jour, le malade présente une surinfection avec augmentation de la température déjà présente. Un prélèvement est alors pratiqué et révèle un *pseudomonas Aeruginosa*.

L'antibiogramme montre que ce germe est sensible à la Polymyxine B et résistant à l'Oxytétracycline. On entreprend le traitement avec 1 g d'Oxytétracycline et 100 mg de Polymyxine B; le brûlé pesant 70 kg. Il est poursuivi 10 jours avec en complément les mêmes antibiotiques utilisés localement en spray.

Le 5e jour, la température s'est normalisée, le 7e jour les surfaces brûlées sont sèches.

A l'entrée, le malade présentait une urée sanguine normale à 0,25 g/l ; le 5e jour, avant le début du traitement, il était à 0,60 g/l. Au 5e jour du traitement soit 10 jours après son entrée, le malade présente toujours une urée à 0,60 g/l, pour retomber à 0,45 à la fin des perfusions. Un mois plus tard, le blessé est très bien, son urée est normalisée à 0,30 et des greffes sont envisagées.

OBSERVATION N° 17

Monsieur MIC... André 27 ans.

Ce malade présente une otite moyenne droite aiguë suppurée pour laquelle il subit une paracenthèse et un traitement à l'ampicilline. Huit jours après, écoulement fétide et température persistent.

Il est alors pratiqué un élargissement de la paracenthèse et une analyse du pus. Ce dernier contient un *Protéus* qui est d'après l'antibiogramme résistant aux 2 antibiotiques.

On entreprend cependant le traitement à raison de 1 g d'oxytétracycline et 100 mg de Polymyxine B, car le malade pèse 65 kg. La température cède au bout de 48 heures, l'écoulement au bout de 4 jours. La thérapeutique est poursuivie 7 jours. Il n'y aura pas de récurrence.

Tous les examens biologiques étaient et sont restés normaux.

o

OBSERVATION N° 18

Monsieur VED... Georges 60 ans

Ce malade revient une nouvelle fois dans le service ; il est atteint d'une carcinose pelvienne ayant pour origine un épithélioma vésical. Il porte une sonde à demeure et présente une infection urinaire avec son cortège clinique habituel que la cytotactériologie des urines révèle être à *Protéus* et colibacille. L'antibiogramme montre une double résistance pour le *Protéus*, le colibacille étant sensible à la Polymyxine B.

Ce malade a une urée sanguine à 0,65 g/l. On pratique une clearance à la créatinine qui montre un débit glomérulaire de 70 ml/mn.

On applique à ce malade le traitement habituel avec 1 g d'Oxytétracycline et 90 mg de Polymyxine B, car il ne pèse que 60 kg.

Au 6ème jour, la température persiste, la cytotactériologie

montre que le colibacille a disparu mais que le Protéus est toujours présent. Le IIe jour, la cytotactériologie est encore positive ; le traitement est interrompu...

E C H E C

L'urée sanguine est montée à 0,80 g/l ; elle redescendra à 0,60 g/l ensuite pour remontera sous l'effet d'un traitement à hautes doses de colistine mais qui parviendra à détruire le germe.

o

OBSERVATION N° 19

Monsieur BLA... Paul 57 ans

Ce malade est porteur d'une bronchectasie bilatérale de vieille date qui lui provoque de fréquentes infections pulmonaires.

Il entre dans le service pour l'une d'elles qui dure depuis trois semaines malgré un traitement non précisé.

Cliniquement, le malade présente une toux abondante et productive ; il a 38° 6, est dyspnéique ; l'auscultation objective de nombreux râles dans les 2 champs pulmonaires avec une nette dominante de ronchus. L'analyse de crachats met en évidence un Protéus mirabilis et un staphylocoque doré ; le premier est sensible à la polymyxine B, le second à l'Oxytétracycline. Ce malade a une urée sanguine à 0,65 g/l ; on lui pratique donc une clearance à la créatinine qui est relativement bonne puisque de 84 ml/mn.

Le patient pèse 75 kg ; on lui prescrit donc 1g d'Oxytétracycline et 100 mg de Polymyxine B par jour. En 48 heures, la température cède et la toux diminue. Au bout de 7 jours, le malade crache très peu et ce qu'il expectore est stérile. Le traitement est donc interrompu.

L'urée sanguine est passée de 0,65 à 0,75 g/l pour redescendre à 0,70 3 jours après.

o

OBSERVATION N° 20

Monsieur NIV... Edouard 78 ans

Il s'agit d'un vieillard porteur depuis une vingtaine d'années d'un épithélioma de la face ayant fini par métastasier aux poumons, lesquels sont devenus fibro-scléreux par la suite du traitement radiothérapique.

La surinfection ajoutée à la cachexie motive l'entrée du malade à l'hôpital.

La cytotbactériologie des expectorations met en évidence un protéus chez cet homme ne pesant plus que 45 kg.

L'urée sanguine est à 0,50 g/l.

Le malade devant être perfusé pour recevoir des protides, et être réhydraté, on lui administre en même temps le traitement avec 1 g d'Oxytétracycline et seulement 70 mg de Polynyxine B, étant donné son poids et malgré la résistance du germe aux 2 antibiotiques.

La température cède en 3 jours ; l'état général s'améliore ; la polypnée superficielle cède un peu ; le malade mange mieux.

Le 7e jour, la cytotbactériologie des crachats est négative. On interrompt le traitement. L'urée sanguine est toujours à 0,50 g/l.

I V

R E S U L T A T S

E T

C O M M E N T A I R E S

RESULTATS ET COMMENTAIRES

Pour évaluer les résultats obtenus auprès de nos malades, nous avons utilisé les critères d'efficacité déjà cités qui étaient cliniques et biologiques.

Cependant afin de rester le plus précis possible d'une part et pour cela le meilleur moyen nous a semblé être l'utilisation de tableaux, et de garder l'objectivité la plus complète d'autre part, nous nous en sommes tenus pour exposer les résultats positifs aux cas qui présentaient à la fois une guérison clinique et bactériologique ; c'est-à-dire que seront comptés comme échecs les apparentes guérisons cliniques avec une bactériologie restant positive ainsi que les cas où le traitement a dû être interrompu pour quelque cause que ce soit.

Nous pouvons ainsi résumer les résultats de nos vingt observations dans le vaste tableau suivant :

RESULTAT DES 20 OBSERVATIONS

	Nombre de cas	Germe	Modalités de l'Infection		Résultats Bactériologiques	
			Poly- microbienne	Mono- Microbienne	Bons	Nuls
Infections Pulmonaires	5	Protéus 3	2	1	3	0
		Pyo cyanique 2	1	1	2	0
Infections Urinaires	10	Protéus 7	3	4	5	2
		Pyoc. 3	0	3	3	0
Infections de l'oreille	2	Protéus 1	0	1	1	0
		Pyoc. 1	0	1	0	1
Surinfec- tion de brûlure	1	Protéus 0	0	0	0	0
		Pyoc 1	0	1	1	0

Surinfection de plaie de la face	1	Proteus 0	0	0	0	0
		Pyoc. 1	1	0	1	0
Septicémie	1	Protéus 0	0	0	0	0
		Pyoc. 1	0	1	1	1
Totaux	20	Protéus 11	7	13	17	3
		Pyoc. 9				
%	100%	Protéus 55 %	33 %	67 %	85 %	15 %
		Pyoc. 45 %				

L'étude de ce résumé peut appeler différents commentaires :

- Une presque égalité des 2 germes dans la fréquence où nous les avons rencontrés puisque nous avons 11 Protéus et 9 Pseudomonas Aeruginosa, soit une répartition de 55 et 45% :

- Une dominance des affections urinaires et pulmonaires ; mais il est difficile d'en tirer des conclusions car cette répartition provient du cadre de l'expérimentation. Makrigiannis pour sa part n'a étudié que des cas urinaires et l'équipe de Caen a travaillé uniquement sur des cancéreux. En ce qui nous concerne nos patients étaient répartis sur un plus large éventail puisque en dehors des malades de médecine générale qui étaient majoritaires, nous avons eu également des malades de chirurgie, d'ORL et de cancérologie.

- Ce sont les mêmes raisons de diversité qui expliquent vraisemblablement que parmi nos 20 malades, 1/3 présentaient des infections polymicrobiennes ; il est d'ailleurs à remarquer à ce sujet que le pourcentage de réussite dans ce groupe est pratiquement identique à l'autre. Ceci nous semble un argument en faveur de cette association, car étant donné que ces cas sont fréquents il est intéressant d'avoir une thérapeutique permettant de détruire à la fois des germes banaux très différemment situés sur le spectre bactérien ainsi qu'un germe précis, rebelle, et par là, susceptible d'induire de nouvelles résistances.

- En ce qui concerne les résultats thérapeutiques eux-mêmes, nous avons observé sur vingt cas 17 bons résultats et 3 échecs, ce qui en pourcentage donne 85% de réussite et 15% d'échecs soit exactement le même chiffre que celui, obtenu par Villedieu, Alperine et Abbatucci, celui de Makrigiannis étant légèrement supérieur.

Parmi les 3 échecs nous avons en les analysant :

- 1 échec par interruption du traitement due au décès de la malade par une étiologie différente puisque cardiaque. Il s'agit de l'observation n° 7. On ne peut savoir si cette infection urinaire aurait cédé sans ce nouvel accès fatal de Bouveret.

- Le second échec est celui de l'observation n° 4 ; il est dû à une intolérance de la patiente à la première injection d'oxytétracycline. Cette jeune femme présentait des antécédents de troubles labyrinthiques ; ses vertiges et nausées auraient peut-être disparu avec des précautions d'injections très lentes mais nous avons décidé de ne pas poursuivre le traitement.

- Le troisième échec représenté par l'observation n° 18 est cette fois-ci incontestable et total puisqu'un autre traitement antibiotique parviendra à stériliser les urines du malade. Il résulte de ceci que les différentes expérimentations réalisées avec cette association médicamenteuse ont donné de bons résultats avec un pourcentage de réussite pratiquement identique si l'on veut bien tenir compte de la variation introduite par l'interprétation des succès et des échecs.

Une autre notion mérite d'être soulignée dans les résultats favorables ; c'est la durée relativement courte de la thérapeutique envers ces germes souvent longs à vaincre puisque la durée moyenne des traitements est de 7 jours.

o

Ayant été frappé comme Makrigiannis par la disparité des résistances théoriques des germes comparées aux résultats obtenus après traitement, nous avons voulu vérifier si cette disparité était aussi importante dans notre cas.

Nous avons pour cela réalisé deux tableaux :

- celui des antibiogrammes avant et après traitement :

TABLEAU DES ANTIBIOGRAMMES
AVANT ET APRES TRAITEMENT

Germs	Nombre	Avant traitement				Après traitement			
		Oxytétrac.		Polym. B		Oxytétrac.		Polym. B	
		S	R	S	R	S	R	S	R
Protéus	11	2	9	5	6	-	2	-	2
Pseudomonas Aeruginosa	9	2	7	5	4	-	1	-	1

Il nous montre que : en ce qui concerne les 11 Protéus, nous avons 9 germes résistant à l'Oxytétracycline et 6 résistant à la Polymyxine B ; cependant après le traitement, seuls 2 germes ont persisté.

En ce qui concerne les 9 Pseudomonas Aeruginosa, 7 étaient résistant à l'Oxytétracycline et 4 à la Polymyxine B ; en fait, nous n'avons retrouvé qu'un germe.

- Peut-être encore plus net est le tableau des résistances des germes à l'Oxytétracycline et la Polymyxine B comparées en pourcentage aux résultats obtenus par l'Association.

TABLEAU DES RESISTANCES DES GERMES
A L'OXYTETRACYCLINE ET LA POLYMYXINE B
COMPAREES EN POURCENTAGE
AUX RESULTATS OBTENUS PAR L'ASSOCIATION

Germs	Nombre	Résistance avant traitement		Résultats	
		Oxytétrac.	Polym. B	Bons	Nuls
Protéus	11	81 %	55 %	81 %	19%
Pseudomonas Aeruginosa	9	77 %	47 %	88 %	12%

Ce dernier montre en effet qu'avec pour les protéus, 81% de résistance à l'Oxytétracycline et 55% à la Polymyxine B, il n'y a eu en fait que 19% d'échec, et qu'avec les *Pseudomonas Aeruginosa* 12% d'échec pour des résistances de 77 et 47%.

Nous retrouvons donc des différences de l'ordre de celles observées par Makrigiannis et qui peuvent s'expliquer comme il le soulignait par une mauvaise diffusion des disques, mais surtout par la synergie des 2 antibiotiques qui quadruple pratiquement l'action de la Polymyxine B comme l'ont prouvé in vitro BUNN, CANARILE et OSBORNE.

Une dernière notion se dégage de ce tableau, c'est la meilleure réussite envers les *Pseudomonas Aeruginosa* puisqu'elle est de 88%, par rapport aux Protéus : 81%.

INCIDENTS - ACCIDENTS - TOXICITE.

Makrigiannis signale simplement sur 100 cas, 2 cas de nausées et vomissements qu'il attribue à des injections trop rapides. Il n'a pas observé de modification tangible des examens de laboratoire (urée sanguine et urinaire, clearance à la créatinine bilirubine transaminases).

L'école de Caen déclare que les examens d'urée sanguine et d'urée urinaire sont toujours restés normaux ; les auteurs n'ont observé aucune toxicité nerveuse, aucune intolérance.

Sur les 20 malades traités à l'Hôpital SAINT-CHARLES de ROCHEFORT S/MER, nous avons observé :

- une réaction cutanée érythémateuse très fugace paraissant de type allergique ayant disparu spontanément et ne s'étant pas reproduite.

- un cas de vertige, nausées, vomissements ayant fait interrompre le traitement.

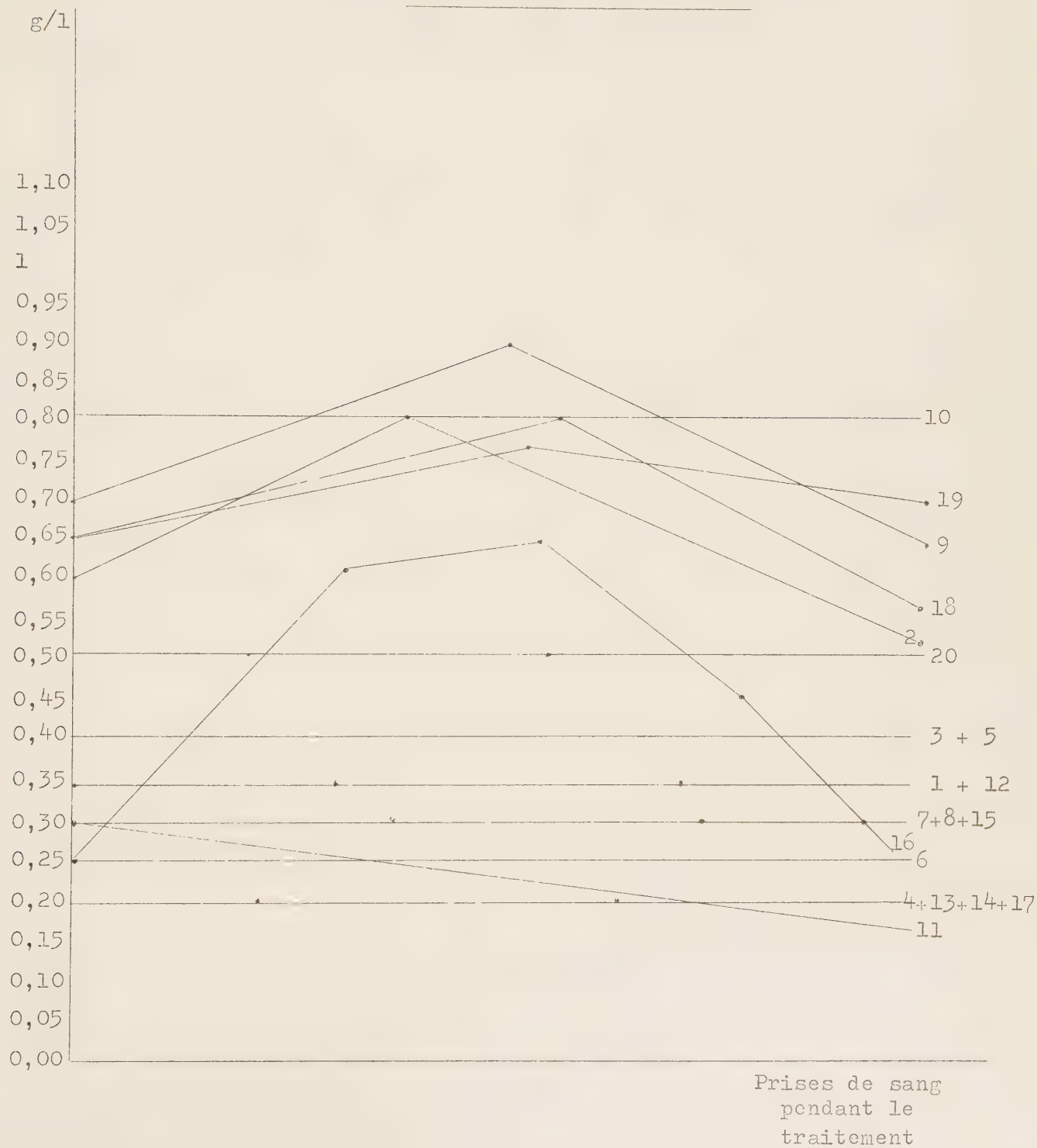
- plusieurs cas de douleur à type de brûlure dans la veine lors de l'injection directe d'Oxytétracycline.

Mis à part ces incidents, nous avons surtout recherché la toxicité rénale puisqu'elle constituait la principale objection à l'utilisation de la Polynyxine B. Nous avons surveillé les malades par :

- l'étude des sédiments urinaires,
- l'urée sanguine et urinaire,
- la clearance à la créatinine lorsque l'urée sanguine était supérieure à 0,60 g/l.

Afin de dégager nettement cette notion, nous avons réalisé un tableau de l'évolution de l'urée sanguine chez nos vingt malades pendant toute la durée du traitement.

TABLEAU DE L'EVOLUTION DE L'UREE SANGUINE
PENDANT LES 20 TRAITEMENTS



L'étude de ce tableau montre que :

- Les sujets qui avaient une fonction rénale normale représentée par une urée sanguine n'excédant pas 0,50 g/l ont vu cette dernière demeurer stable.

- Les malades atteints d'insuffisance rénale dont certaines confirmées par la clearance à la créatinine très diminuée (jusqu'à 45 ml/mn) ont eu une augmentation du chiffre de l'urée sanguine mais qui a pratiquement toujours été transitoire et même dans la plupart des cas, ces malades ont eu en fin de traitement un taux plus bas que celui initial.

Cela s'explique par le fait que la voie intra-veineuse est plus toxique pour le rein d'où une augmentation passagère de l'urée, mais la concentration sanguine étant plus élevée (intérêt de la méthode qui permet de diminuer les doses) l'efficacité est plus grande et l'élimination plus rapide sans risque d'accumulation. Le taux final d'urée sanguine enfin souvent inférieur à l'initial chez les sujets insuffisants rénaux, est dû au fait que les germes et surtout le *Pseudomonas Aeruginosa* sont eux-mêmes néphrotoxiques et qu'ils avaient donc aggravé l'état rénal du malade ; le traitement permettant donc de revenir au taux d'urée que présentait le patient avant son infection.

V

R E S U M E

R E S U M E

Cette étude, dont l'idée est venue de la constatation suivante : les infections à *Protéus* et *Pseudomonas Aeruginosa* sont des affections graves, fréquentes et rebelles que l'on déplore souvent, mais auxquelles on n'est guère en mesure d'opposer une thérapeutique précise, puisque la plupart des antibiotiques figurent avec assez peu de réussite dans les agents antimicrobiens destinés à les combattre, nous a amené à tenter de préciser un certain nombre de points.

Ayant choisi d'expérimenter comme agent thérapeutique une association d'Oxytétracycline et de Polymyxine B déjà utilisée par Makrigiannis à Fribourg en Brisgau d'une part, et par Villedieu, Alpérine et Abbatucci à Caen d'autre part, selon des protocoles légèrement différents, il nous a semblé nécessaire, avant d'étudier par quels cheminements on en était arrivé à cette association, de faire d'abord une recherche au niveau des germes que l'on voulait combattre.

Nous avons donc essayé dans un premier temps de résumer les connaissances que nous avons sur ces bacilles en passant en revue : leur morphologie, leur structure antigénique, leur habitat, le pouvoir pathogène de chacun d'eux aussi bien naturel qu'expérimental, la façon de les isoler et enfin le diagnostic biologique qui s'appuie surtout sur leurs caractères culturels et biochimiques.

Cela nous a amené à une notion très importante nous semble-t-il mais fort délicate qui est celle du terrain. Il est curieux de constater que d'une part ces microbes, ou du moins certaines de leurs espèces, sont des hôtes nouveaux du tube digestif par exemple, ou des téguments, ou de certaines muqueuses, lorsqu'ils s'y trouvent en nombre assez restreint, qu'ils n'y déterminent alors aucune maladie et qu'on les considère comme saprophytes, et que d'autre part, leur simple multiplication entraîne ces infections souvent graves et particulièrement tenaces. Comment donc en expliquer la pathogénie ? Il semble bien que l'accroissement numérique ne soit pas seul en cause si l'on veut bien considérer dans quelles conditions apparaissent ces affections. En effet, l'infection à *Protéus* et *Pseudomonas*

Aeruginosa apparaît rarement de façon inopinée. L'analyse des différents cas montre que ces atteintes surviennent surtout sur des organismes affaiblis, que ce soit par une maladie asthénisante, une intervention chirurgicale, un mauvais état général. On peut donc dire que l'état du sujet, le terrain sur lequel vont se trouver les germes en question représente un facteur important dans la pathogénie.

Un autre point nous a également surpris au cours de notre travail, c'est l'énorme disparité existant entre le peu d'applications thérapeutiques par voie parentérale qui semblent avoir été effectuées par rapport aux importantes recherches *in vitro* donnant d'excellents résultats pour certains antibiotiques destinés à combattre ces germes.

Nous avons donc recherché les nombreuses expériences réalisées à ce sujet et leurs résultats, qui d'ailleurs sont concordants puisque : en 1952, Neter, Kuntz et Morgan étudiant les "effets synergétiques de la Polymyxine B et la Terramycine sur les bactéries rencontrées dans les infections du tractus urinaire" soulignent que la Polymyxine B est l'un des plus puissants antibiotiques disponibles contre les bacilles Gram - et que l'association à la Terramycine permet une synergie autorisant à utiliser de plus petites doses de Polymyxine B.

- BUNN, CANARILLE et OSBORNE en 1953 étudiant "l'activité de certaines associations d'agents anti-microbiens sur *Pseudomonas Aeruginosa* " concluent que cette même association est de beaucoup la plus efficace et qu'elle réalise une synergie capable de permettre l'emploi de doses 4 fois moindres de Polymyxine B pour parvenir à un résultat identique à celui de cet antibiotique utilisé seul.

- Egalement Theresa PEREZ - URENA et PORTOLES en travaillant sur 80 souches de *Pseudomonas Aeruginosa* avec 102 associations binaires d'antibiotiques arrivent à une synergie de 72,50% pour la Polymyxine B - Oxytétracycline contre 58,75% pour la meilleure des 101 autres associations à savoir : Neomycine - oxytétracycline.

L'analyse de ces différentes études *in vitro* a montré d'une part l'efficacité de l'association, mais les auteurs ont également souligné le danger néphrotoxique de la Polymyxine B utilisée jusqu'alors par voie intra-musculaire, cela expliquait donc la faible

utilisation de ces produits majeurs de même que cette double constatation entraînait logiquement un début d'utilisation thérapeutique sous forme d'applications locales.

Celles-ci furent d'abord réalisées par CARSLY qui en 1955 a utilisé pour diverses dermatoses : des impétigos aigus, des sycosis de la barbe, des folliculites, des eczémas infectés, un excipient vaseliné contenant 30 mg d'oxytétracycline et 1 mg de sulfate de Polymyxine B (pour 1 g de pommade de base). Il constate des résultats spectaculaires : 67 guérisons sur 75 en 4 à 8 jours principalement dit-il dans les infections à *Pseudomonas Aeruginosa*.

Après lui en 1959, SHERWOOD, BAREFOOT et GREENSHORE publient une étude très importante puisque portant sur plus de 5.000 cas de dermatologie qui révèle également de très bons résultats avec cette fois du lactose en poudre comme substratum.

En 1964, REINHAREZ obtient 92% de guérison sur 100 ulcères de jambes.

STRANBYGAARD au Danemark traite en 1965 8 cas d'empyème maxillaire chronique dont 4 putrides. Il obtient avec une suspension injectée dans les sinus un nettoyage en 8 à 10 jours, les germes étant des staphylocoques et des protéus en majorité.

SIERRA réalise en Espagne un travail portant sur 116 cas d'otites moyennes chroniques suppurées principalement dues à *Pseudomonas Aeruginosa* ; les résultats sont également très bons.

A partir de 1969 apparaît la forme la plus élaborée de cette association en usage local, réalisée sous forme de spray-poudre propulsé par un mélange de fréon 12 et 14.

Cette forme qui a l'avantage de supprimer tout contact manuel ou instrumental avec les tissus et qui réalise une meilleure diffusion a été utilisée d'abord par le Dr GUILAINE à l'Hôpital Beaujon et le Dr Hérault à l'Hôpital Herald sur des ulcères de jambes puis par Biron et Deider en 1970 à Lyon sur des brûlés où les résultats furent très satisfaisants.

La démonstration de l'efficacité de l'association oxytétracycline - polymyxine B sur des germes tels que le *Proteus* ou le *Pyocyanique* étant faite tant in vitro que localement in vivo, il semblait tout de même paradoxal de ne pas en tenter l'expérimentation parentérale à cause du spectre représenté par la toxicité rénale.

C'est en partant de ces différentes considérations qu'en 1969, D. MAKRIGIANNIS de l'Université de Fribourg en Brisgau (Allemagne Fédérale) entreprit cette thérapeutique avec un processus nouveau lui permettant en quelque sorte de contourner l'obstacle. Il entreprit en effet de traiter 100 malades des voies urinaires en utilisant la Polymyxine B par perfusion intra-veineuse. Cette nouvelle voie de par sa grande diffusion lui autorisant l'emploi de dose inférieure à la voie intra-musculaire (2,5 mg /kg/jour) et fixée au taux toléré pour les insuffisants rénaux soit 1,5 mg/kg/jour. Afin de ne pas prendre de risque avec ses patients, il limite sa thérapeutique aux malades dont la filtration glomérulaire est supérieure à 30 ml/mn ce qui ne représente en fait qu'une très faible restriction.

Grâce à cette technique, malgré la faiblesse des doses utilisées, il obtient tant sur les 33 *protéus* que sur les 10 *Pseudomonas Aeruginosa* (germes qui nous intéressent) un succès de l'ordre de 90%.

En ce qui concerne la tolérance d'ensemble, Makrigiannis signale sur ses 100 cas :

- 2 cas de vomissements ; il n'a pas rencontré de réactions secondaires et prétend que les examens de laboratoire (urée sanguine et urinaire, clearance à la créatinine), ont toujours tendu sous et après traitement vers la normalisation.

o

Une seconde expérimentation de cette association par voie intraveineuse est réalisée en 1970 à Caen, en Cancérologie par VILLEDIEU ALPERINE et ABBATUCCI qui traitent 33 cas d'infections graves à *Pseudomonas Aeruginosa*, en utilisant un mode d'administration très légèrement différent.

Ils obtiennent également de bons résultats de l'ordre de

85% expliquant les échecs par la mauvaise diffusion des antibiotiques dans les foyers infectieux localisés et mal vascularisés.

Sur le plan toxicité, les urées sanguines et urinaires sont restées normales et les auteurs ne signalent aucune intolérance.

En ce qui nous concerne, nous avons eu la possibilité de reprendre les expérimentations des écoles de Fribourg et de Caen, avec toutefois des données différentes puisque nous avons pu traiter à l'hôpital Saint-Charles de ROCHEFORT S/MER (17) vingt malades présentant des infections à *Protéus* ou à *Pyocyanique*, mais n'appartenant pas à des services spécialisés comme ce fut le cas des études précédentes. La technique employée, s'inspirant des 2 équipes citées, en fut un peu modifiée pour des raisons pratiques.

En raison des données précédentes, nous nous sommes efforcés non seulement de consigner les résultats obtenus de la façon la plus objective possible mais encore de surveiller de très près le problème de la toxicité.

Le pourcentage de guérison obtenu est analogue aux précédents puisqu'il est de 17/20 soit 85%. Pour la toxicité, mis à part les quelques incidents signalés, la surveillance rénale a retenu toute notre attention.

Nous n'avons pas rencontré de grande insuffisance rénale, puisque la plus sévère a pu être chiffrée par une clearance à la créatinine de 45 ml/mn. Cependant 1/4 de nos malades avaient une fonction rénale perturbée.

Une étude pour chaque malade de l'urée sanguine tout au long du traitement, nous a permis de constater :

- que les sujets à fonction rénale normale ont vu celle-ci demeurer ce qu'elle était.

- que les sujets atteints d'insuffisance rénale dont certains de façon relativement sérieuse ont eu une augmentation passagère de l'urée sanguine avec, en fin de traitement, un retour au chiffre initial et même souvent inférieur.

Il en résulte que l'association oxytétracycline-Polymyxine B qui réalise une remarquable synergie permettant de diviser par quatre les doses efficaces de Polymyxine B, qu'en outre cette méthode de perfusion permettant de diviser encore par 2 la dose de cet antibiotique, on en arrive pour ce produit reconnu comme le plus efficace contre le Protéus et le Pyocyanique, non pas à nier sa toxicité rénale, mais à l'utiliser à des doses où elle ne se manifeste pratiquement pas.

Cette association sous cette forme d'administration qui représente à nos yeux un moyen intéressant de lutte contre le Protéus et le Pyocyanique ne saurait prétendre être la seule et à ce sujet il est intéressant de constater que le problème de ces germes, et du *Pseudomonas Aeruginosa* en particulier, connaît ces derniers temps une nouvelle actualité avec la découverte d'une pénicilline semi-synthétique utilisée également en perfusion qui serait électivement active sur lui. Cette dernière de par son origine ne devant pas présenter de caractère néphrotoxique, mais pour la même raison risquant de provoquer des phénomènes d'allergie. Ceci nous amenant à considérer qu'en médecine, l'esprit de compétition nécessaire au progrès thérapeutique doit toujours l'être en vue de l'amélioration des soins apportés au malade. Une technique nouvelle n'est jamais une condamnation des précédentes, mais une arme supplémentaire d'autant plus intéressante qu'elle sera plus efficace, à la lutte contre la maladie.

VI CONCLUSIONS

CONCLUSIONS.

En définitive, cette étude consacrée au traitement des infections à *Protéus* et *Pseudomonas Aeruginosa* par les perfusions d'oxytétracycline - Polymyxine B nous a permis de mettre en évidence les points suivants :

1°) L'étude bactériologique des germes en question comprenant : leur morphologie, leur structure antigénique, leur habitat, leur pouvoir pathogène, leur isolement, et surtout leur diagnostic biologique s'appuyant sur les caractères cultureux et biochimiques.

2°) La notion de terrain comme facteur important du pouvoir pathogène de ces bacilles.

3°) Les études in vitro réalisées par un grand nombre d'auteurs qui, toutes, concluent à une supériorité de l'association des 2 antibiotiques utilisés et démontrent l'importante potentialisation de la Polymyxine B par l'Oxytétracycline.

4°) Les études in vivo pratiquées d'abord en traitements locaux, puis par voie intra-veineuse par Makrigiannis d'une part et l'équipe de Caen (Villedieu- Alpérine et Abbatucci) d'autre part, qui ont obtenu un pourcentage de guérison de l'ordre de 85%.

5°) Notre propre expérimentation réalisée sur 20 malades, qui a obtenu un pourcentage de guérison analogue à celui des auteurs précités, soit de l'ordre de 85%.

6°) L'analyse de la toxicité rénale qui a montré qu'elle était pratiquement inexistante pour les sujets à reins normaux et simplement passagère pour les insuffisants rénaux aux faibles doses permises par la voie intra-veineuse.

Vu :

Vu :

Le Président :

Le Doyen :

Signé : LESOBRE

Signé : J. BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

VII B I B L I O G R A P H I E

- AHERN J. J. ; BURNELL J. M. ; KIRBY W. M. M. ;
Lack of interference of Chloramphénicol with Penicillin in a hemolytic streptococcal infection in mice.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1952, 79 : 568.
- ALLEMAN O. ; LUDWIG F ;
Die Behandlung der vagina mit Antibiotica
Gynaecologia 1952 133 285
- ANDRIEU G ; BONNIER J. ; BOURSE R. ;
Ann Institut Pasteur
1957 92 176 - 189 et 322 - 334
- ARMSTRONG C. W. ; LARNER A. E.
The effect of combinations of antibiotics on Pseudomonas aeruginosa and Proteus vulgaris in vitro and in vivo.
J. Lab and clin. Med. 1951 37 584
- BAREFOOT S. W.
A method of treating chronic leg ulcers
North Carolina M. J.
1955 16 101 102
- BECK
Zeitschrift für L.R.O.
1954 10
- BERGEY'S
Manual of determinative Bacteriology
6e ed.
- BERNARD APPEL M. D. ;
Oxytétracycline & Polymyxine B ; their combined effect on pyodermatoses.
Second symposium annuel sur les antibiotiques Washington
1954 25 -29
- BIRON G. ; DEIDIER CH ;
Essai clinique d'un spray poudre associant Terramycine et Polymyxine B dans le traitement local des surfaces brûlées et de quelques plaies traumatiques. Lyon Medical
1970 (10 Mai)

- BLISS E.A. ; TODD H.P. ;
Comparison of 8 antibiotics agents in vivo and in vitro.
J. Bact.
1949 58 61
- BLISS E.A. ; WARTH P.T. ; CHANDLER C.A. ;
The susceptibility of gram positive, cocci, gram negative bacilli
and clostridia to terramycin.
Ann. NEW YORK Acad. Sc
1950 53 (2) 277
- BRAUDE A.I. ; SHAPIRO A.P. ; SIEMIENSKI J.
Pyélonéphrite hématogène du rat. Rôle de l'espèce bactérienne dans
la pathogénèse de la pyélonéphrite aiguë.
J. Bact. 1959
77 270 - 280.
- BRAUDE A.I. ; SIEMIENSKI J.
Rôle de l'uréase bactérienne dans la pyélonéphrite expérimentale
J. Bact 1960
80 171 - 179
- BUNN P. ; CANARILE L ; OSBORNE W. ;
Synergistic effect of Polymyxine B and Oxytétracycline or tetra-
cycline upon growth of Pseudomonas Aeruginosa
J. Clin. Investigation
1954 33 920
- BUNN P ; CANARILE L ; OSBORNE W ;
Activity of certain combinations of antimicrobiol agents upon
Pseudomonas Aeruginosa.
Antibiotics Annual 1953 - 1954
Medical Encyclopedia Inc. NEW YORK p. 279 - 284.
- BUNN P.A. ; CANARILE L. ; OSBORNE W.
Observations upon penicillin resistant staphylococci and upon
Klebsiella pneumoniae with combined antimicrobial agents.
(To be published abstract.) ?
J.C.I. 1952 30 631
- BROWNLIE G ; BUSHBY S, R, M, SHORT E.I.
Remarks on the clinical results of Polymyxine A and B
Ann. New-York Acad. Sc 1949 51 998
- BUTTIAUX R; OSTEUX R ; FRESNOY R ; MORIAEZ J ;
Les propriétés biochimiques caractéristiques du genre Protéus.
Inclusion souhaitable des Providencia dans celui-ci.
Ann. Institut Pasteur 1954 87 375 - 386.

- CAMARILE L ; OSBORNE W. ; JOHNSTON S ; BUNN F ;
 A pattern for the in vitro and in vivo control of *Pseudomonas Aeruginosa*.
 Antibiotics Annual 1954 - 1955 NEW-YORK, Medical Encyclopedia Inc 1955 - 210 -
- CARSLEY S.H. ;
 An Evaluation of Oxytetracycline combined with Polynyxin B for topical use. Antibiotic Medecine 1955 I n° 10 567 - 569
- CASSAGNE H ;
 Milieux de culture
 1961 I.O. PARIS
- CHABBERT Y ; COURTIEU A.L.
 Ann. Inst . Pasteur
 1961 supp.n° 6 100-113
- CHABBERT Y
 Ann. Institut Pasteur
 1953 84 545 - 561
 1953 85 122 - 125
- CHABBERT Y ;
 Ann. Institut Pasteur
 1957 93 289-299
- CHAMBERT Y ; COURTIEU A.L. ;
 La sensibilité aux antibiotiques des *Pseudomonas*, *Achromobacter* et " B S W Bacterium anitratur"
 Ann. Inst. Pasteur
 1961 - supp. n° 6 101
- CLAPPER W.E. ; SUN C.
 The in vitro effect of combinations of antibiotics on resistant strains of bacteria commonly found in Urinary Tract Infections
 Antibiotics and chemotherapy 1957 VII n° 2 75 - 80
- DANIEL F ; LARREGUE M. ;
 Etude de 19 cas de dermatoses infectieuses traitées par le spray de Polynyxine-terramycine
 La Médecine Hospitalière 1969 n° 33 p.49 - 50.
- DEWEESE and SANDERS
 Textbook of otolaryngology livre d'otolaryngologie
 St-Louis - Mosby Co 1960
- DIMMLING Th ; NOWICKI L ;
 Med. Klin
 1965 60 416-418

- DOWLING H.F. ; LEPPER H.M. ; JECKSON G.G. ;
When should antibiotics be used in combination ?
J.A.M.A. 1953 151 : 813
- EDWARDS P.R. ; EWING W.L. ;
Identification des Enterobacteriaceae
Burgess ed.
1962
- ENJALBERT L ;
Ann Institut Pasteur
1961 100 suppl. n° 10 - 11
- FERRER A. ;
Antibiotics en O.R.L.
1953 37
- FEW ; SCHULMAN ;
L'absorption de la Polymyxine par les bactéries, les membranes
de la cellule bactérienne et son action bactéricide.
J. Gen. Microbial
1953 - 9 p.54
- FLORESTANO M.J. ; BÄHLER M.E. ;
Antifungal properties of the polymyxins.
Propriétés antifongiques des polymyxins
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.
1952 79 141
- FORKNER C.E. ; FREI E. ; EDGCOMB J.H. ; UTZ J.P.
La septicémie à Pseudomonas : observation de 23 cas
Am. J. Med.
1958 n°6 877-889
- FOURNIER J ; CHAMBON L. ;
La Melioidose et le bacille de Whitmore
Collection Institut. Past.
1958 Edt Med. Flammarion
- GREENE M.J. ;
Terramycin in the treatment of trichomonas vaginalis vaginitis.
Antibiotics and chemotherapy
1952 2 119
- GREENBLATT, R.B. ; WEST R.M. ;
Antibiotics in the treatment of trichomonas vaginalis
J.M.A. Georgia
1949 38 350

GROTHUESCHEN L.O. ;

Med. Welt.

1965 34 1922 - 1926

GROVE D.C. : RANDALL W.A.

Assay methods of antibiotics

Medical encyclopedia Inc.

New-York

1955

HESSELTINE H. C.

Fallacies of Trichomonas vaginalis vaginitis

Am. J. obst. and Gynec.

1933 26 46

HOBBY G.L. ; LENERT T.F. ; PIKUL D. ; KISELUK N. ; HUDDERS M.E.

The antimicrobial action of terramycin

Ann. New York Acad. Sc

1950 53 (2) 266

HORNE H.W. ; ROCK J. ;

Oral terramycin therapy of chronic endocervicitis in infertile women .

Fertil and Steril.

1952 3 321

HOWEL A, Jr ;

In vitro susceptibility of Actinomyces to Terramycin

Antibiotic and chemotherapy

1953 III n°4 378

HUBMANN R.

Int. J. Clin. Pharmacol.

1969 2 154-164

JAWETZ E. ;

Am. J. Clin. Patho.

1955 25 1016

JAWETZ E. ;

Infection with Pseudomonas aeruginosa treated with Polymyxine B

A.M.A. Arch. Int. Med.

1952 89 90

JAWETZ E. et Coll.

Ann. Int. Med.

1954 41 79-88

- JAWETZ E.; GUNNISON J.B. ; COLEMAN V.R.
 Combined action of Penicillin with streptomycin or Chloromycetin
 on enterococci in vitro.
 Science 1950. 111 254
- JAWETZ E.; GUNNISON J.B. ; COLEMAN V.R. ; KEMPE H.C.
 A laboratory test par bacterial sensitivity to combinations of
 antibiotics
 Am. J. Clin. Patho.
 1955 25 1016
- JAWETZ E.; GUNNISON J.B. ; SPECK R.S.
 Antibiotic synergison and antagonisme
 New England J. Med.
 1951 245 : 966
- KLAUFFMAN F.
 Enterobacteriaceae
 Ejnar MUNKSGAARD édit.
 1954.
- KISTNER R.W. ; DUNCAN C.J.
 Effect of Terramycin - Polymyxin vaginal tablets on Trichomonas
 and non specific vaginitis
 Obstetrics and Gynecology
 1954 4 n°2 155 - 158
- KUNIN C.H. et Coll
 J. Clin. Invest.
 1959 38 1487
- LANG W.R. ; RAKOFF A.E. ; SHOLES D. M. Jr.
 Local Terramycin for the treatment of trichomonas vaginalis
 vaginitis Obst. and Gynec.
 1953 2 527
- LAPLASSOTTE J. ; FERRABOUC L.
 Activité bactéricide de l'association oxytetracycline-Polymyxine
 Thérapie
 1963 XVIII 915-920
- LEGUES B. ; ROULAND PH.
 Expérimentation clinique d'une association terramycine -
 Polymyxine B et Terramycine-Polymyxine B - Hydrocortisone en
 pommade
 Gazette Médicale de France
 1967 74 7 1285-1287

LOGAN TURNER'S

Diseases of the nose, throat and eon
6 th Edition Bristol
1961

LUTZ A.; SCHAEFFLER A. ; HOFFERER M.J.

Caractères biologiques et sensibilité aux antibiotiques de Bacil-
les du genre Pseu domonas.
Ann. Inst. Pasteur
1958 94 49

LUTZ A.; WITZ M.A. ; SCHAEFFLER A.

1958 Ann Inst. Pasteur
95 413

MAKRIGIANNIS D.

Kombinierte chemotherapie von Harnwegsinfekten mit terrave nœ
und Polymyxin B
Zeits chrift für Therapie
1969 n°7 426-433

Mc VAY L.V.; EVANS L. SPRUNT D.H.

A nex method of treatment of trichononas vaginalis vaginitis
Sing. Gynec. and Obst.
1951 93 177

MOSSNER G. et COLL.

Therapiewoche
1964 14 381, 388

NETER E.; KUNZ E.H. ; MORGAN E.D.

Synergistic effects of Polymyxin B adn Terramycin on bacteria
encountered in urinary tract infections.
J. Urol.
1952 67 773

NEWTON

Lieu d'action de la Polymyxine sur Pseudomonas Aeruginosa ; son
antagonisme avec les cations
J. Gen. Microbiol
1954 10 p.491

NEWTON

La libération des constituants solubles de la cellule de Pseudo-
monas aeruginosa lavée par la Polymyxine
J. Ge,. Microbiol
1953 9 p.64

NUNEZ G.A. ; PLANAS E.

Cortison - Neomicina en las O.M.
Rev. Oto

- PATROLA R. ; VARA P. ;
 Vaginitis produced by *Trichomonas vaginalis*, Treatment with
 Auréomycin and Terramycin
 Ann. Med. exper. et biol Fenniae
 1951 29 242
- PEREZ - URENA T.
 Les asociaciones de antibioticos y su influencia sobre la anti-
 biotico-resistencia bacteriana
 Tesis. Madrid
 1962
- PERCH B.
 Sur la sérologie du groupe *Protéus* (*P.Vulgaris* og *P.Mirabilis*)
 Arnold Busch
 Copenhagen 1950.
- PEREZ-URENA T. ; PORTOLES A.
 Actividad Antibacteriana de algunas asiociaciones Antibioticas
 bi y trivalentes Frente a especies de *Pseudomonas aeruginosa*
 Microbiol Espan
 1964 17 29
- PHILIPS J.E.
 Pouvoir pathogène expérimental chez la souris de souches de
Protéus d'origine animale.
 J. Hyg. (Londres)
 1955 35 212-216.
- PORTOLES A.
 Tecnicas microbiologicas para estudiar et comportamiento de
 asociaciones antibioticas.
 Microbiol Espan
 1961 I4 I6
- PORTOLES A.
 Aportaciones al estudio de la antibiotico-resistencia microbio-
 na "in vivo"
 C.S.I.C. Madrid
 1958
- PORTOLES A.
 Microbiol Espana
 1961 I4 I6
- PORTOLES A.
 La terapia antibiotica desde el laboratorio clinico
 Laboratorio
 1960 10 21

PORTOLES A ; PEREZ-URENA T.

Control of infections by Pseudomonas
- III International Congress of chemotherapy
International society of chemotherapy : Proceedings
1964 p.519 522

PORTOLES A.; PEREZ-URENA T.

Caracteristicas de cultivo y antibiograma de cepas de Pseudomonas
aeruginosa aisladas de productos patologicos
Rev. Clinica Espanola
1964 XXV XCIII nº 6

PULASKI E.J.

The place of antibiotics in the field of surgery
Ann. N.Y. Acad. Sc
53 347 950

REINHAREZ D.

Importance de l'antibiothérapie locale par une nouvelle associa-
tion à large spectre dans le traitement des ulcères de jambe.
Vie Méd.
1964 45 981-988

ROBBINS W.C. ; TOMPSETT R.

Treatment of enterococcal endocarditis and bacteremia
Am. J. Med.
1951 10 278

SALVIN ; LEWIS.

Journal Bact.
51, 485, 946

SCHOEWBACH .

Ann. of the N.Y. Acad de
1950, 53 p.249

SHERWOOD W. ; BAREFOOT M.D. ; GREENSBERE N.C.;

Oxytetracycline, Hydrochloride, Polymyxin B Sulfate Topical
Powder used in over 5.000 Patients without significant allergic
reactions
A.M.A. Archives of Dermatology
1959 79 455 - 457

SIERRA J.

Oxitetraciclina - polimixina B en el tratamiento de la otitis
media cronica supurada, con hongos asociados
Medicina Revista de Ciencias Medicas
1963 (sept) 411 - 414

SOCIAS A.

Microbial Espana
1949 2 95

STANLEY L.; AUSTIN H.K. ; CHAUES R.

Oxytetracycline in the treatment of oro cervical facial actino-
micosis
J.A.M.A.
151

STRANDBYGAARD E.

Treatment of chronic maxillary empyema with Terramycin-Polymyxin
B Topical powder Ugeskr. Laeg
1965 127/5 194 - 195

SULZBERGER M.B.; WOLF R.L. ;

The 1953 - 54 year book of Dermatology and Syphilology Chicago
The year book Publishers
Inc 1954 p.108

TOMPSETT R.

Personal communication

TRUSSEL R.E.; PLASS E.D.

The pathogenicity and physiology of a pure culture of *Trichomonas*
vaginalis.
1940 40 883

TOLASNER .

Contribution à l'étude des septicopyohémies à *Protéus*
Thèse Paris 1931 n° 251

VACCA J.B.

The pattern of combined effect of Polymyxin B and Oxytetracycline
in vitro on *Pseudomonas Aeruginosa*
Antib and chemo 1956 6 130

VACCA J.B.

Accion combinada in vitro de la Polimixina B y la oxitetra-
clina sobre la *pseudomonas aeruginosa*.
Antibiotics and chemotherapy
1956 VI n° 2 178

VACCA J.B.

Antibiot. and chemothér.
1956 6 130 - 134

VERON M.

Proteus-Providencia
Traité de Biologie appliquée
1963 - 11 176 180

- VILLEDIEU R. ; ALPERINE G. ; ABBATUCCI J.S.
 Les infections à bacilles pyocyaniques et leur traitement
 La Presse Médicale
 1970 n° 44 1933 - 1934
- WALLNER H. ; LECHNER F.
 Chemotherapia
 1965 - 66 10 79 - 94
- WELCH H.
 Ann. N.Y. Acad.sc.
 1950, 53 p. 253
- WELCH H. ; WRIGHT W.W. ; REDDY R.J. ; WINTERMERE D.
 Antibiotics combinations ; in vitro effects on selected groups
 of bacteria .
 Antibiot. Ann., 1958, 57, 738.
- WESTPHAL A .
 Zur morphologie, Biologie and Infektions fabrigkeit der viergeis-
 seligen Trichomonas des Meuschen
 Zentrolbl. Bakt
 1936 137 363
- WRIGHT C.S. ; TSCHAN D.N.
 Local oxytetracycline ("Terramycine")therapy of skin infections
 A.M.A. Arch. Dermat. and Syph.
 1953 67 125-128
- YOW E.M. ; JENKINS D.E. , MENDELL H.E. , SKAGGS R.H. ; HIPPIE H.R.
 Laboratory and clinical studies on terramycin.
 Am. Pract. and Dig. Treat
 1951 2 689
- YOW E.M. ; TOWNSEND E.S.
 A comparison of the sensitivity of Pseudomonas aeruginosa to
 various antibiotics
 Antib. and chemo
 1953 3 709
- ZEGARELLI E.V.
 Actinomycosis of the jaw treated with Terramycin
 Oral Surgery, oral médecine and oral pathology
 1952 5 1182
- ZWART A.J. ; Y BOKMA L.H.
 The simultaneous action of two or more antibactérial agents.
 Antibiot. Chemotherapy
 1959 9 27

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-

